

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

DIPLOMOVÁ PRÁCE



VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Analýza přesnosti monitorování glykemie kontinuálním senzorem Enlite™

Analysis of glycaemia monitoring accuracy for Enlite™ continual sensor

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Martina Trojková, DiS.**

Studijní program: N2649 Elektrotechnika

Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství

Téma: **Analýza přesnosti monitorování glykemie kontinuálním senzorem
Enlite™
Analysis of Glycaemia Monitoring Accuracy for Enlite™ Continual
Sensor**

Jazyk vypracování: čeština

Zásady pro vypracování:

Pro zlepšení výsledků léčby onemocnění diabetes mellitus a předcházení ireverzibilním změnám je bezesporu nepostradatelným technickým prostředkem kontinuální monitorování krevní glykemie. Výstupy ze senzoru jsou však zatíženy chybou měření a duplicitními hodnotami v témže časovém úseku. Krevní glykémie má typický průběh na několika časových škálách, od minutových po několikátýdenní. Znalost zákonitostí průběhu časových řad střednědobých (v řádu týdnů) umožní přesnější predikci, a tím umožní mj. vylepšit regulaci inzulinových pump, správné využití a interpretaci výsledků z CGMS.

1. Rešerše a zhodnocení současného stavu v dané oblasti.
2. Vytvoření statisticky signifikantní databáze testovaných osob (výstupy z CGMS).
3. Analýza střednědobých časových dat z CGMS s dostatečně silnou statistickou signifikancí, interpretace výsledků.
4. Návrh rutinní aplikace pro další analýzy.
5. Ověření výsledků analýzy s hodnotami HbA1c a stanovení závěrů.
6. Zhodnocení přínosnosti výsledků průběhu časových řad v návaznosti na kompenzační efekt průběhu onemocnění diabetes mellitus.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] VORA, Jiten a John B BUSE. *Evidence-based management of diabetes*. First edition. 1 online resource (522 pages). ISBN 9781908986719.
- [2] YALLUP, Kevin. *Technologies for smart sensors and sensor fusion*. xx, 471 pages. ISBN 978-1466595507.
- [3] HU, Fei. *Telehealthcare computing and engineering: principles and design*. xix, 726 pages. ISBN 157808802X.
- [4] LE, Lan Anh, Ross J HUNTER a Victor R PREEDY. *Nanotechnology and nanomedicine in diabetes*. Enfield, N.H.: Science Publishers, c2012, xi, 406 p. ISBN 978-1578087297.
- [5] RUBIN, Allen. *Statistics for evidence-based practice and evaluation*. 3rd ed., student ed. Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning, c2013, xvi, 347 p. ISBN 0840029144.
- [6] MCKILLUP, Steve. *Statistics Explained: An Introductory Guide for Life Scientists*. 2. Cambridge University Press, 2011. ISBN 978-1139502948.



Prohlášení

Prohlašuji, že předložená diplomová práce, je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně a použila jen uvedených pramenů a literatury, které v práci řádně cituji.

V Ostravě 28. dubna 2017.

Podpis 

Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování paní Ing. Ivetě Bryjové za všechny její cenné rady, připomínky, trpělivost a ochotu při vedení diplomové práce. Za konzultaci rovněž děkuji panu Ing. Janu Kracíkovi, Ph.D.

Abstrakt

Tato diplomová práce přehledně shrnuje technické možnosti kontinuální monitorace koncentrace glukózy v krvi (CGM, nebo CGMS – Continuous Glucose Monitoring System) s využitím kontinuálního senzoru pro podkožní měření. Práce se zabývá zařízením pro kontinuální monitoraci krevní glykemie, přesností měření CGM, propojením inzulinové pumpy s CGM a vývojem uzavřeného okruhu (tzv. „Closed-Loop“) do současné doby. Dále je zpracováno využití technologie pro optimalizaci, respektive kompenzaci léčby diabetes mellitus. Praktická, stěžejní část této práce se věnuje statistické analýze dat z CGM, laboratorních hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a vývoji softwaru pro vyhodnocení dat z CGM.

Abstract

The aim of this Master thesis is to summarize technological possibilities of continual blood glucose monitoring (CGM, or CGMS – Continuous Glucose Monitoring System) using continuous blood glucose sensor for subcutaneous measurements. The thesis deals with a device for continual blood glucose monitoring, the accuracy of CGM measurements, the interconnection of insulin pump with a CGM, and with the development of so called Closed Loop, up to the present. Further on, the thesis presents the use of technology for optimization, or more precisely the compensation treatment of diabetes mellitus. The practical part is devoted to statistical analysis of the CGM data and the laboratory readings of glycaeted haemoglobin (HbA1c) as well as to the software development of CGM data analysis.

Klíčová slova

diabetes mellitus – inzulinová pumpa – kontinuální subkutánní infuze inzulinu – glukometr – selfmonitoring – kontinuální monitorace glykemie – CGM – glukózový senzor

Key words

diabetes mellitus – insulin pump – continuous subcutaneous insulin infusion – glucose meter – self monitoring – continuous glucose monitoring – CGM – glucose sensor

Obsah

Seznam zkratk a symbolů	xi
Seznam ilustrací.....	xii
Seznam tabulek	xiii
Seznam grafů.....	xiv
Úvod	1
Cíl práce	3
Struktura práce.....	3
1 Technologie kontinuální monitorace koncentrace glukózy	4
1.1 Detekční princip a rozdělení glukózových senzorů	4
1.1.1 Budoucnost detekční technologie CGM	6
1.1.2 Generace glukózových senzorů	6
1.1.3 Klasifikace technologie CGM podle invazivity.....	7
1.2 Zařízení pro kontinuální monitoraci glukózy	8
1.2.1 Kontinuální monitory systému Medtronic	9
1.2.2 Kontinuální monitory systému Dexcom	14
1.3 Indikace a kontraindikace CGM	18
2 Přesnost CGM senzorů	19
2.1 Způsob hodnocení přesnosti kontinuální monitorace glukózy	19
2.2 CGM a kalibrace glukometrem.....	21
2.3 Přesnost měření glukometrem.....	22
3 SAP (Sensor-Augmented Pump Therapy).....	23
3.1 Princip funkce nízkého a prediktivního zastavení.....	23
4 Uzavřený okruh	26
5 Využití technologie pro optimalizaci léčby diabetu.....	29
5.1 Hodnocení kompenzace látkové přeměny sacharidů	31
5.1.1 Glykovaný hemoglobin HbA1c	31
5.1.2 Glykemický profil na glukometru nebo laboratorním analyzátoru	31
6 Analýza střednědobých časových dat z CGM.....	33
6.1 Praktická část A – Statistické vyhodnocení dat z CGM.....	33
6.1.1 Metodika a zpracování.....	33
6.1.2 Výsledky praktické části A.....	40

6.1.3	Závěr praktické části A.....	83
6.2	Praktická část B – Statistické vyhodnocení a tvorba softwaru pro vyhodnocení přesnosti senzorů Enlite™.....	84
6.2.1	Metodika a zpracování.....	86
6.2.2	Výsledky praktické části B.....	91
6.2.3	Závěr praktické části B	96
	Závěr.....	97
	Seznam literatury	99
	Přílohy.....	101
	Praktická část – A.....	101
	Praktická část – B.....	104
	Diagram hlavního panelu	104
	Diagram panelu Vizualizace dat.....	105
	Diagram panelu Statistické zpracování	106

Seznam zkratek a symbolů

CGM	Continuous Glucose Monitor (kontinuální monitorace koncentrace glukózy)
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System (systém pro kontinuální monitoraci koncentrace glukózy)
CG-EGA	Continuous Glucose Error Grid Analysis
CL	Closed-loop (uzavřený okruh, uzavřená smyčka)
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
ISF	Interstitial Fluid
ISIG	Input Signal of Interstitial Glucose (intenzita elektrického proudu vznikajícího v podkožním senzoru, která je úměrná koncentraci glukózy v intersticiu)
LGS	Low Glucose Suspend (nízké zastavení)
MARD	Mean Absolute Relative Difference
P-EGA	Point-Error Grid Analysis
PLGM	Predictive Low Glucose management (prediktivní zastavení)
R-EGA	Rate-Error Grid Analysis
RT-CGM	CGM v reálném čase
SAP	Sensor-Augmented Pump therapy

Seznam ilustrací

Obrázek 1. Znázornění elektrochemické reakce probíhající na elektrodě senzoru.	4
Obrázek 2. Glukózový senzor.	5
Obrázek 3. Detekční technologie CGM.	5
Obrázek 4. Rozdíly mezi generacemi senzorů.	7
Obrázek 5. Klasifikace technologie CGM podle invazivity.	8
Obrázek 6. Senzor Enlite™.	9
Obrázek 7. Vysílače společnosti Medtronic. Zleva: MiniLink™, Guardian™ 2 Link a Guardian™ Connect.	10
Obrázek 8. Nabíječky pro vysílače.	10
Obrázek 9. Inzulínová pumpa MiniMed® 640G s glukometrem CONTOUR® PLUS LINK 2.4.	13
Obrázek 10. Mobilní telefon s aplikací Guardian™ Connect.	14
Obrázek 11. Senzor G4 Platinum / G5 Mobile společnosti Dexcom.	14
Obrázek 12. Vysílače společnosti Dexcom.	15
Obrázek 13. Přijímače společnosti Dexcom. Vlevo Dexcom G4, vpravo Dexcom G5 Mobile.	15
Obrázek 14. Systém Dexcom G5 Mobile	16
Obrázek 15. Inzulínová pumpa Animas Vibe.	17
Obrázek 16. Optimální doba kalibrace senzoru	21
Obrázek 17. Technologie SmartGuard™.	23
Obrázek 18. Prediktivní zastavení dávkování bazálního inzulínu.	24
Obrázek 19. Obnovení bazální dávky inzulínu.	25
Obrázek 20. Schéma glukózového senzoru integrovaného do Biostatoru. A) průřez membránami s ukotveným enzymem. B) kompletní průřez glukózovým senzorem C) jednotka průtoku.	26
Obrázek 21. Biostator – Glucose-Controlled Insulin Infusion System.	27
Obrázek 22. Desetibodový glykemický profil.	32
Obrázek 23. Zavedení dvou senzorů Enlite™ do paže s následným přelepením tejpovací páskou.	86
Obrázek 24. Přijímač Guardian® Real-Time a vysílač.	87
Obrázek 25. Přijímač inzulínová pumpa Paradigm VEO 754 a vysílač.	87
Obrázek 26. Rozdílné verze softwaru registračních přístrojů.	88
Obrázek 27. Vizualizace dat s možností zobrazení krabicového grafu a histogramu.	88
Obrázek 28. Vizualizace dat s možností zobrazení Q-Q grafu a P-P grafu.	89
Obrázek 29. Statistické zpracování dat s možností zobrazení dvou měřených období v jednom grafu.	90
Obrázek 30. Statistické zpracování dat s možností zobrazení dvou měřených období v grafickém okně.	90

Seznam tabulek

Tabulka 1. Porovnání senzorů Enlite™.....	9
Tabulka 2. Parametry inzulinové pumpy MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard®.	12
Tabulka 3. Parametry inzulinové pumpy Animas Vibe.....	17
Tabulka 4. Algoritmy používané u uzavřených systémů.	28
Tabulka 5. Rámcová kritéria kompenzace a cíle léčby u dospělých diabetiků.....	30
Tabulka 6. Respondent č. 1 – vstupní informace.....	40
Tabulka 7. Respondent č. 2 – vstupní informace.....	44
Tabulka 8. Respondent č. 3 – vstupní informace.....	48
Tabulka 9. Respondent č. 4 – vstupní informace.....	52
Tabulka 10. Respondent č. 5 – vstupní informace.....	56
Tabulka 11. Respondent č. 6 – vstupní informace.....	60
Tabulka 12. Respondent č. 7 – vstupní informace.....	64
Tabulka 13. Respondent č. 8 – vstupní informace.....	68
Tabulka 14. Respondent č. 9 – vstupní informace.....	72
Tabulka 15. Respondent č. 10 – vstupní informace.....	76
Tabulka 16. Respondent č. 11 – vstupní informace.....	80
Tabulka 17. Výsledky 1. měřené období.....	91
Tabulka 18. Výsledky 2. měřené období.....	93
Tabulka 19. Výsledky 3. měřené období.....	95

Seznam grafů

Graf 1. Hodnocení přesnosti pomocí tzv. error grid analysis	19
Graf 2. Průběh glykemie v určitém časovém období.	34
Graf 3. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™.	35
Graf 4. Odchytky měření mezi CGM a kalibrací pro posunutí podle nejmenšího rozptylu.....	35
Graf 5. Odchytky měření mezi CGM a kalibrací pro nejbližší hodnotu během 20 minut.	36
Graf 6. Odchytky měření mezi CGM a kalibrací pro nejbližší hodnotu během 20 minut s vyhlazeným průběhem.	36
Graf 7. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací.	37
Graf 8. Výskyt hyperglykemií v měřeném období.	37
Graf 9. Výskyt hypoglykemií v měřeném období.	38
Graf 10. Relativní četnost hyperglykemických stavů mezi 6:00 a 12:00 hod v jednotlivých dnech.	38
Graf 11. Relativní četnost hypoglykemických stavů mezi 18:00 a 24:00 hod v jednotlivých dnech....	39
Graf 12. Relativní četnost hyperglykemických stavů v jednotlivých úsecích měření.	39
Graf 13. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.	40
Graf 14. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.	41
Graf 15. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.	41
Graf 16. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.	41
Graf 17. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	42
Graf 18. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	42
Graf 19. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.	44
Graf 20. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.	45
Graf 21. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.	45
Graf 22. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.	45
Graf 23. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	46
Graf 24. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	46
Graf 25. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 5.	48
Graf 26. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 5.	49
Graf 27. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 5.	49
Graf 28. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 5.	49

Graf 29. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 5. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	50
Graf 30. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 5. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	50
Graf 31. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 3.	52
Graf 32. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 3.	53
Graf 33. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 3.	53
Graf 34. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 3.	53
Graf 35. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	54
Graf 36. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	54
Graf 37. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 9.	56
Graf 38. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 9.	57
Graf 39. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 9.	57
Graf 40. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 9.	57
Graf 41. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 9. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	58
Graf 42. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 9. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	58
Graf 43. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 3.	60
Graf 44. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 3.	61
Graf 45. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 3.	61
Graf 46. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 3.	61
Graf 47. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	62
Graf 48. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	62
Graf 49. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.	64
Graf 50. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.	65
Graf 51. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.	65

Graf 52. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.....	65
Graf 53. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	66
Graf 54. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	66
Graf 55. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.....	68
Graf 56. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.	69
Graf 57. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.....	69
Graf 58. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.....	69
Graf 59. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	70
Graf 60. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	70
Graf 61. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.....	72
Graf 62. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.....	73
Graf 63. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.....	73
Graf 64. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.....	73
Graf 65. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	74
Graf 66. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	74
Graf 67. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 15.	77
Graf 68. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 15.	77
Graf 69. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 15.....	77
Graf 70. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 15.....	78
Graf 71. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 15. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	78
Graf 72. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 15. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	79
Graf 73. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.....	80
Graf 74. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.....	81

Graf 75. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.....	81
Graf 76. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.....	81
Graf 77. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	82
Graf 78. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.	82

Úvod

Moderní technologie představují významný přínos v diabetologii, zejména pak v oblastech selfmonitoringu, dávkování inzulínu a zajištění bezpečnosti diabetika v rámci prevence vzniku a rozvoje těžkých hypoglykemických stavů. Kontinuální monitorace glykemie představuje technologii, která se neustále rozvíjí a přináší recentní poznatky v konceptu optimální kompenzace diabetu. Kontinuální monitorace glykemie signifikantně zlepšuje labilitu diabetu tím, že omezuje čas strávený v hyperglykemii, aniž by docházelo ke zvyšování rizika vzniku a rozvoje hypoglykemie. U diabetiků, kteří CGM využívají opakovaně a dlouhodobě, dochází k výraznému zlepšení hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}. Kontinuální monitorace glykemie podává informace o fluktuacích glykemie během celého dne a poskytuje možnost optimalizovat léčbu diabetu. Znalost glykemie je základním předpokladem pro kvalitní život pacientů s onemocněním diabetes mellitus.

Systémy pro kontinuální složení glykemií jsou vhodné zejména pro posouzení dynamiky změn v delším časovém intervalu (řádově hodiny až dny), a rovněž pro záchyt nerozpoznaných hypoglykemií. Sensor, který se zavádí do podkoží, měří aktuální koncentraci glukózy v intersticiální tekutině (ISF-glukóza). Z technického hlediska je sensor elektroda pokrytá enzymem glukózooxidázou, která reaguje s glukózou a kyslíkem ve svém okolí za vzniku peroxidu vodíku. Peroxid vodíku se dále rozkládá a vzniká proud záporně nabitých částic, který je měřen jako elektrický signál (ISIG signál). Amplituda tohoto signálu je téměř vždy přímo úměrná koncentraci glukózy. Do formátu koncentrace glukózy v mmol/l je hodnota přepočítána za využití dat získaných měřením glukometru.

Kontinuální monitorace glykemie může probíhat v zaslepeném módu nebo při monitoraci v reálném čase. V zaslepeném módu je na sensor připojen sběrač dat, ze kterého jsou data získána po ukončení měření glykemie. U monitorace v reálném čase je na sensor připojen vysílač, který posílá informace o hodnotě glykemie do přijímacího zařízení. Tímto zařízením může být speciální přístroj, inzulínová pumpa a nově také mobilní telefon. V případě propojení inzulínové pumpy a CGM můžeme hovořit o tzv. SAP technologii.

Kombinace CSII¹ (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) a CGM je cestou k tzv. uzavřenému okruhu. V České republice je již možné při využití CSII a současném použití CGM automatické zastavení bazální dávky inzulínu nejen při dosažení hypoglykemického prahu, ale již mnohem dříve. Funkce je schopná zajistit včasné rozpoznání poklesu glykemie a zastaví glykemii v bezpečném pásmu a diabetik se může zcela vyvarovat hypoglykemii. Jakmile po tomto zastavení začne glykemie opět růst, inzulínová pumpa automaticky obnoví dávkování bazální dávky. Tato technologie zvyšuje diabetikovu bezpečnost a jedná se o zásadní krok směrem k vytvoření arteficiálního pankreatu.

¹ CSII je automatický systém s počítačově ovládanou mechanikou stříkačkou, naplněnou inzulínem, na kterou je napojena kanyla. Inzulín se dostává do podkoží kanylou, jejíž minimální invazivita umožňuje nepřerušovanou aplikaci inzulínu do stejného místa po dobu několika dnů. CSII metoda je zatím nejdokonalejším systémem k co nejtěsnějšímu přiblížení se fyziologické produkci inzulínu zdravou slinivkou břišní a tím k normoglykemii.

Tato diplomová práce se zaměřuje na možnosti využití technologie kontinuální monitorace koncentrace glukózy, přesnosti měření kontinuálních monitorů, jejich propojení s inzulinovou pumpou a následným vývojem již zmíněného arteficiálního pankreatu, tedy „umělé“ slinivky břišní.

Cíl práce

Cílem teoretické části diplomové práce je vytvořit přehled moderních technických prostředků v selfmonitoringu a léčbě onemocnění diabetes mellitus. Vzhledem k rozsáhlosti této problematiky se práce zaměřuje na nejmodernější techniku, která je v současné době dostupná pouze na trhu v České republice. Práce klade důraz zejména na technologii kontinuální monitorace koncentrace glukózy, posouzení přesnosti měření CGM, SAP technologie a vývoj uzavřeného okruhu v současnosti.

Praktická část práce se zabývá analýzou a vývojem softwarového nástroje pro vyhodnocení dat získaných z kontinuálního monitoringu krevní glykemie. Smyslem praktické části je prokázat korelaci mezi stárnutím glukózového senzoru a přesností jeho měření. Případně také vyhledat a analyzovat typické vzorce průběhu hypoglykemie a hyperglykemie během dne a zjistit možnou korelaci mezi chováním glykemie a hodnotou koncentrace glykovaného hemoglobinu HbA1c jako ukazatele dlouhodobější kompenzace.

Struktura práce

Tato diplomová práce je rozdělena na část teoretickou, která obsahuje pět kapitol a část praktickou, která obsahuje dva samostatné oddíly A a B. První kapitola se věnuje technologii kontinuální monitorace koncentrace glukózy, kde je popsán detekční princip a rozdělení glukózových senzorů. Jsou zde také uvedeny zařízení pro CGM od společnosti Medtronic a Dexcom, které jsou v současné době k dispozici na našem trhu. Druhá kapitola se zabývá přesností měření CGM, kde je popsán způsob hodnocení přesnosti a je zde uvedena důležitost správné kalibrace systému. V třetí kapitole je nastíněna SAP technologie a je zde vysvětlen princip funkce nízkého a prediktivního zastavení bazální dávky inzulínu inzulinovou pumpou. Čtvrtá kapitola obsahuje přehled vývoje uzavřeného okruhu. Pátá kapitola popisuje využití technologie pro optimalizaci léčby diabetu a popisuje parametry hodnotící kompenzaci látkové přeměny sacharidů.

Praktická část je obsažena v šesté kapitole, která obsahuje statistické zpracování a vyhodnocení dat. V praktické části A je statistická analýza a vyhodnocení dat z CGM a laboratorních hodnot HbA1c. K statistickému vyhodnocení dat bylo využito prostředí programu R s grafickou nástavbou RStudio®. V praktické části B je statistická analýza a vyhodnocení dat z CGM zpracováno pomocí softwarového nástroje, který byl vytvořen v programu Matlab® verze R2014a společnosti MathWorks®.

V závěru diplomové práce je zhodnocen přínos moderní techniky v léčbě onemocnění diabetes mellitus a zároveň je zhodnocen přínos výsledků praktické části.

Teoretická část

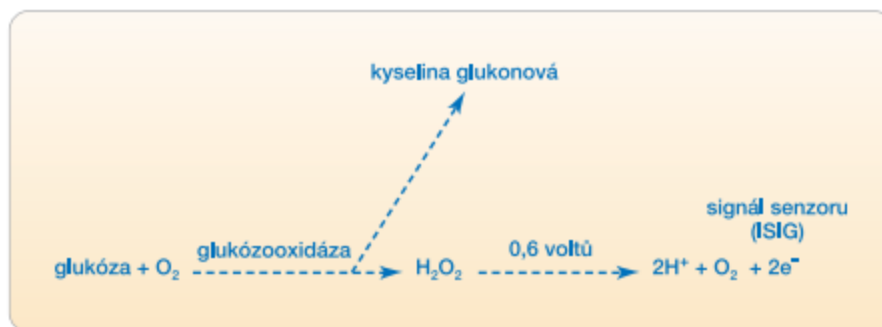
1 Technologie kontinuální monitorace koncentrace glukózy

Kontinuální monitorace glukózy (CGM) představuje technologii, která může ovlivnit nejen život pacientů s diabetem, ale i samotný přístup k léčbě diabetu a požadované normy pro dobrou kompenzaci. Kontinuální monitorování glukózy slouží při léčbě diabetu zejména k rozpoznání a predikci hypoglykémie a hyperglykémie; k výpočtu průměrné glykémie a k posouzení její variability. Poskytuje tak kompletní obraz – glykemický profil o nerozpoznaných (skrytých) hypo- a hyperglykemiích, které nemusí být vždy odhaleny vyšetřením hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA1c nebo měřením glykémie glukometrem [3, 6, 7].

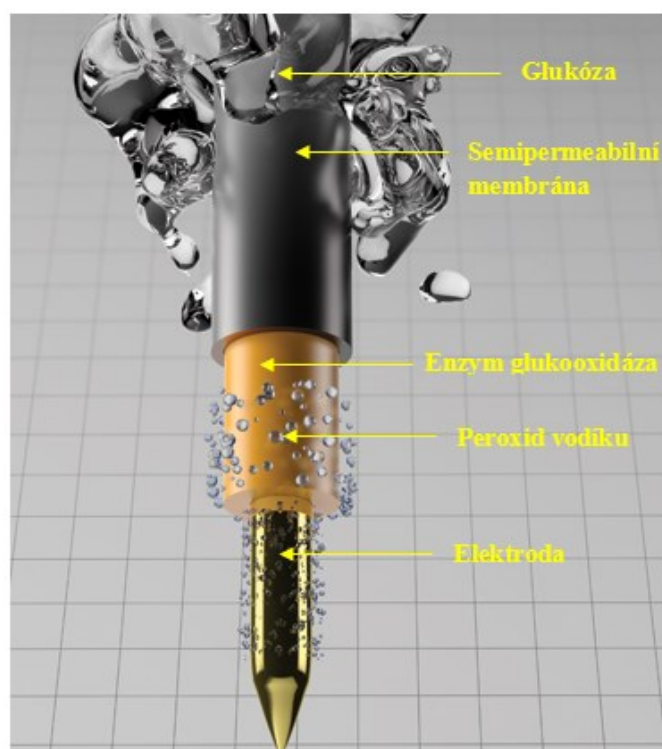
Monitorace glykémie v reálném čase tzv. real time (RT-CGM) umožňuje diabetikům reagovat na aktuální hodnoty glykémie a na klesající či stoupající trendy glykémie. Informace o fluktuaci glykémie poskytují důležité informace zejména pro diabetiky s porušeným vnímáním hypoglykémie nebo pacienty, kteří jsou léčeni inzulinovou pumpou a mají neuspokojivě kompenzovaný diabetes. Systém kontinuální monitorace glukózy je předstupněm pro vývoj uzavřeného systému monitorace spojeného s automaticky řízeným dávkováním inzulinu tzv. „umělá“ slinivka břišní [3, 8].

1.1 Detekční princip a rozdělení glukózových senzorů

Systémy CGM využívané v současné době v klinické praxi jsou nejčastěji založeny na principu jehlového senzoru, které elektrochemicky měří produkty glukózooxidázové reakce. Glukózový senzor je tvořen platinovou elektrodou potaženou enzymem glukózooxidázou. Elektroda je pokryta semipermeabilní membránou. Po zavedení senzoru do podkoží musí být nejprve elektroda zvlhčena intersticiální tekutinou a poté začíná inicializační proces měření. Glukóza a kyslík z intersticiální tekutiny difundují přes semipermeabilní membránu a reagují s glukózooxidázou na povrchu elektrody senzoru. Při reakci vzniká peroxid vodíku a kyselina glukonová. Peroxid vodíku difunduje přes glukózooxidázu k platinové elektrodě, kde vlivem napětí na elektrodě dochází k jeho rozkladu na vodík a kyslík. Přenesené elektrony z reakce generují minimální, ale stabilní elektrický signál (tzv. ISIG – Input Signal of Glucose v rozsahu 2–60 nA), který je téměř vždy přímo úměrný koncentraci glukózy v rozmezí 2,2–22,2 mmol/l [3, 5, 6].

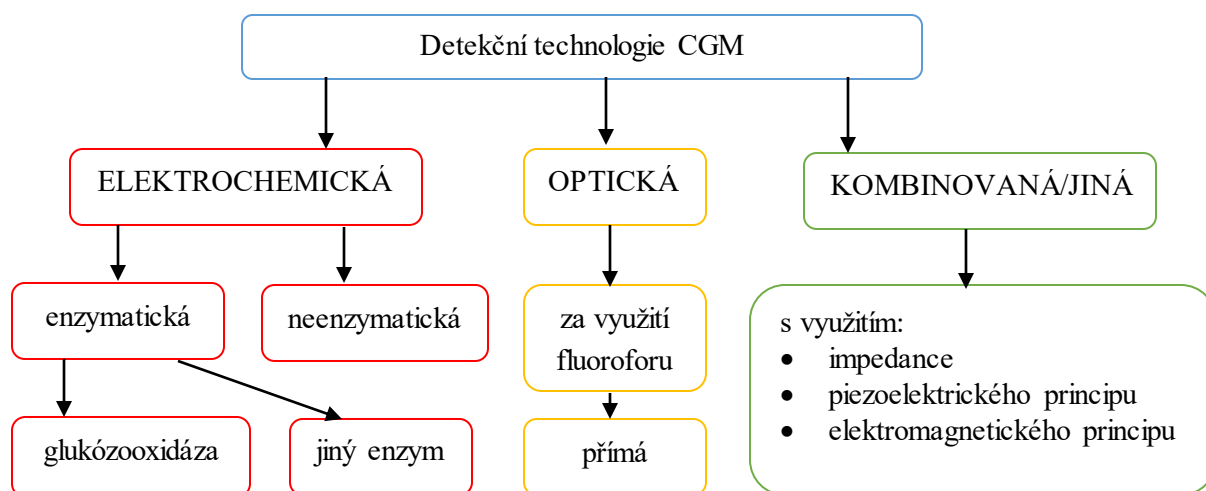


Obrázek 1. Znázornění elektrochemické reakce probíhající na elektrodě senzoru. Převzato z: [3].



Obrázek 2. Glukózový senzor. Upraveno podle: [10].

Měření hladiny glukózy senzorem je z fyzikálního hlediska založeno nejčastěji na elektrochemickém principu, některé typy senzorů jsou však založeny na principech, které využívají různé fyzikální vlastnosti glukózy. V současné době jsou v České republice dostupné pouze senzory založené na elektrochemickém principu, z tohoto důvodu je jim v této práci věnována větší pozornost. Na obrázku č. 3 je znázorněn přehled dostupné detekční technologie, která je využívána ve světě jak v klinické praxi, tak experimentálně.



Obrázek 3. Detekční technologie CGM. Upraveno podle: [1, 9].

1.1.1 Budoucnost detekční technologie CGM

Glukózooxidáza je pro svou senzitivitu a selektivitu pro glukózu široce používána v řadě amperometrických biosenzorů. Avšak tyto glukózooxidázové systémy naráží na řadu technických komplikací, jako je komplikovaná imobilizační procedura, nestabilita při denaturaci glukózooxidázy, obtížná sterilizace a v neposlední řadě výrobní cena. Z těchto důvodů je věnována pozornost vývoji neenzymatických systémů použitelných pro CGM. Technologický vývoj se zabývá využitím vzácných kovů a kovových slitin, používáním kovových nanočástic a vytvářením tzv. chytrých hydrogelů [11].

Systémy založené na vzácných kovech a nanočásticích

Širší využití měřicích elektrod ze vzácných kovů je limitována řadou omezení. Hlavním problémem je nízká selektivita – interference i s jinými látkami než glukóza, vysoká cena a zahlcení měřicí elektrody depozicí chloridového iontu, které vede ke ztrátě měřicích schopností. Naopak využití měřicí elektrody v podobě svisle uspořádaných mnohostěnných uhlíkových nanotrubiček (CNTs) s nanosenými nanočásticemi oxidu měďnatého (CuO), který je zde použit pro elektrokatalýzu glukózy, prokazuje vysokou stabilitu, selektivitu a opakovatelnost měření. Limitací těchto neenzymatických systémů je zatím nízký rozsah měření, systém detekuje glukózu do koncentrace 10 mmol/l [11].

Multienzymové senzory

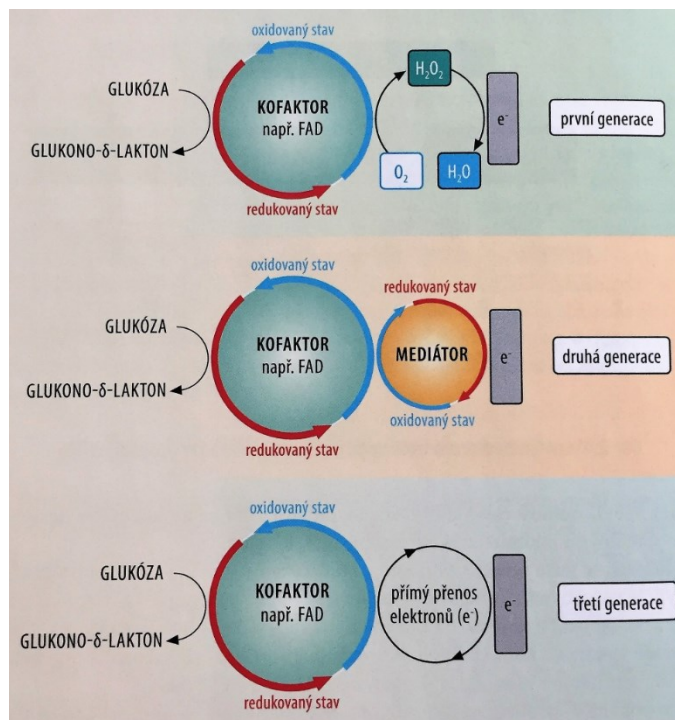
Multienzymové senzory neměří pouze glukózu, ale jsou schopny detekovat i jiné biologicky významné látky (laktát, pH, pO₂) [11].

Hydrogely

Hydrogely představují další směr vývoje kontinuálních senzorů. Technologie je založena na měření změn tvaru trojrozměrných hydrogelů navozené externími stimuly, jako je světlo, magnetické pole, elektrický proud, antigeny nebo ionty. Vývoj syntetických hydrogelů umožňuje vytvořit neinvazivní real-time glukózový senzor. Pro měření změn objemu hydrogelů (expanze nebo smrštění) je využíváno dvou optických transdukčních systémů, buď s krystalicko-koloidním polem, nebo holografickou mřížkou. Oba systémy pracují na totožném fyzikálním principu, kdy při osvětlení bílým světlem dochází k ohybu světla a vzniku charakteristických spektrálních posunů [11].

1.1.2 Generace glukózových senzorů

Glukózové senzory můžeme rozdělit do tří generací. Jednotlivé generace senzoru jsou určeny procesem, kterým je redukována forma enzymu konvertována zpět do oxidované podoby. Nejstarší generace byla založena na využití okolního kyslíku. Druhá generace využívala arteficiálních redoxních mediátorů a poslední třetí generace je založena na přímém přenosu elektronů mezi glukózooxidázou a elektrodou senzoru. Na obrázku č. 4 jsou znázorněny rozdíly mezi jednotlivými generacemi senzorů [1, 12].

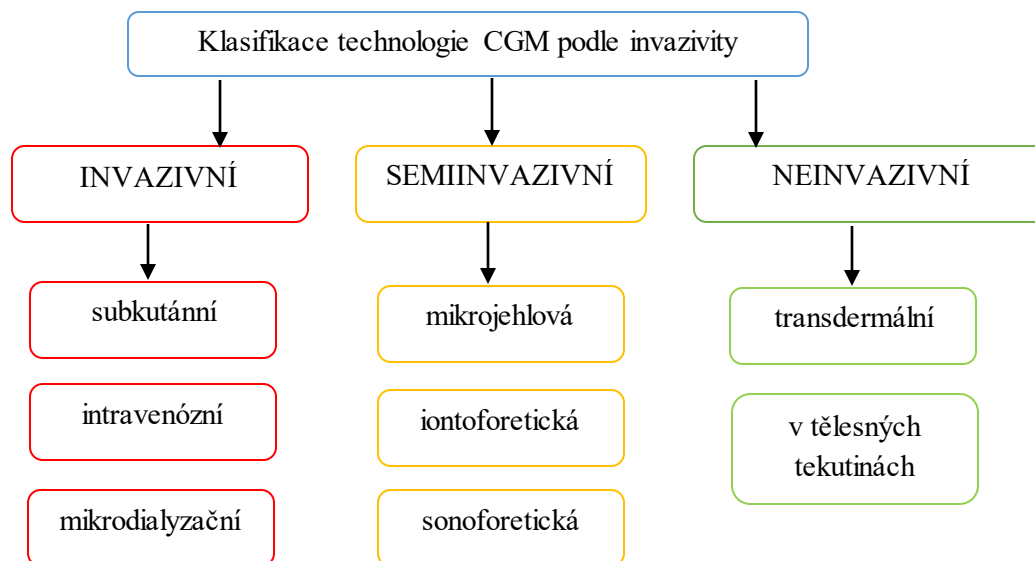


Obrázek 4. Rozdíly mezi generacemi senzorů. Převzato z: [1].

1.1.3 Klasifikace technologie CGM podle invazivity

Kontinuální monitory glykemií se podle stupně porušení kožního krytu při měření rozdělují na:

1. **Invazivní** – senzor je zaveden do podkoží či krevního řečiště. V České republice jsou používány monitory CGMS, CGMS Gold, CGMS Guardian RT, pumpa Paradigm 522/722, Paradigm Veo 554/754 firmy Medtronic Minimed).
2. **Semiinvazivní** – tzv. semiinvazivní měření koncentrace glukózy v intersticiální tekutině velmi tenkou jehlou nebo v tekutině nasávané přes mikrootvory v kůži získané např. laserem nebo ultrazvukem (mikrodialýza). Metodu mikrodialýzy používají např. kontinuální monitory GlucoDay firmy A. Menarini Diagnostics (Itálie), SCGM systém firmy Roche Diagnostics (Německo), GlucOnline Disetronic (Švýcarsko).
3. **Neinvazivní** – měří bez porušení kožního krytu s využitím amperometrického měření (např. Cygnus GlucoWatch G2 firmy Cygnus) nebo měření impedanční spektroskopii rádiových vln (např. Pendra – kontinuální neinvazivní glukózový monitor firmy Pendragon Medical, Švýcarsko). V průběhu testování se však projevila řada nepřesností, jejich další vývoj je nejistý [13, 15].



Obrázek 5. Klasifikace technologie CGM podle invazivity. Upraveno podle: [1].

1.2 Zařízení pro kontinuální monitoraci glukózy

Současný dostupný systém pro kontinuální monitoraci glukózy se skládá z *glukózového senzoru* (měřicí elektrody), který měří koncentraci glukózy. Senzor se snadno zavádí pomocí automatického zaváděče. Stejně jako u řady infuzních setů je k zavádění senzoru používána jehla, která je poté ale vytažena a pod kůží zůstává pouze tenká, ohebná elektroda. Senzor je poté propojen s vysílačem nebo záznamovým přístrojem.

Druhou součástí systému je *transmitter*, tj. *vysílač*, který slouží k přenosu dat. Pomocí radiových vln (bezdrátová komunikace) transmitter vysílá každých 5 minut informace o koncentraci krevní glukózy do inzulínové pumpy nebo do monitoru, kde je výsledná hodnota zobrazena. Toto platí pro monitorování v reálném čase, tj. RT-CGM systémy. Vysílač je vodotěsný. Další možností je zaslepené monitorování (Professional continuous glucose monitoring), kdy data jsou sbírána v jednotce přímo napojené na senzor (sběrač dat) a až následně jsou z ní získána. Jedná se o tzv. „glukózový holter“. Vysílač se před použitím musí nabíjet v bateriové nabíječce. Dobíjení vysílače následuje po 10 až 14 dnech používání. Vysílač je voděodolný a diabetik se s ním může sprchovat či koupat.

Poslední součástí systému je *receiver*, tj. *přijímač*, kterým může být buď inzulínová pumpa, nebo samostatný přístroj k tomuto určený, případně mobilní telefon. Přijímač zaznamenává naměřené hodnoty glukózy a na displeji zobrazuje jejich pětiminutové průměry. Pokud se hodnoty hladiny glukózy v krvi rychle mění, nemusí se shodovat s hodnotami glukózy v intersticiální tekutině, čímž mezi nimi vzniká časový posun, tzv. lag-time [1, 5, 6, 14, 16].

1.2.1 Kontinuální monitory systému Medtronic

Senzor Enlite™

Nejnovější typ senzoru společnosti Medtronic je senzor Enlite™, který je ve srovnání s předchozím senzorem Enlite™ o 80 % menší, tenčí a pružnější. Díky těmto změnám senzor méně poškozuje tkáň při zavádění. Dále obsahuje navíc ochrannou lepicí vrstvu, aby byla snížena pravděpodobnost vzniku podráždění pokožky. A také disponuje spolehlivějším spojením vysílače se senzorem, který snižuje pravděpodobnost ztráty dat. Došlo také ke změně úhlu zavedení senzoru do podkoží. Starší typ senzoru měl úhel zavedení 45°, nový typ má úhel zavedení 90°. Z tohoto důvodu došlo k nepatrným úpravám zaváděcího přístroje, aby byl kompatibilní s novým typem senzoru [16].

Senzor Enlite™ je určen pro dospělé a děti, a to pouze při používání zařízení značky Medtronic: systém MiniMed® 640G, systém MiniMed® Veo™, systém MiniMed® REAL-Time, CGM systém Guardian®REAL-Time a iPro2™. Senzor Enlite™ není určen pro použití se zařízením Medtronic CGMS Gold® a iPro™ [16].

Každý senzor lze mít zaveden až 6 dní. Expirační doba senzorů je 6 měsíců od data výroby. Datum expirace je vyznačeno na balení a zároveň jednotlivém obalu senzoru.



Obrázek 6. Senzor Enlite™. Převzato z: [17].

Tabulka 1. Porovnání senzorů Enlite™. Upraveno podle: [11, 14].

SENZOR	Starší typ Enlite™	Nový typ Enlite™
DÉLKA	13 mm	9,55 mm
ÚHEL VPICHU	45°	90 °
ŽIVOTNOST SENZORU	6 dní	6 dní
INICIALIZACE	2 hod	2 hod
FREKVENCE MĚŘENÍ	5 min	5 min
POČET KALIBRACÍ	2 denně	2 denně

Vysílač

Společnost Medtronic využívá 3 typy vysílačů:

1. Prvním typem je *MiniLink™*, který se kompatibilní se systémem MiniMed® Veo™ a CGM systémem Guardian®REAL-Time. Vysílač je bez označení.
2. Druhým typem je *Guardian™ 2 Link*, který je kompatibilní pouze s inzulinovou pumpou MiniMed® 640G. Vysílač je označen písmenem G.
3. Třetím typem je *Guardian™ Connect*, který je kompatibilní pouze s mobilním telefonem iPhone nebo iPod Touch, který obsahuje aplikaci Guardian™ Connect. Vysílač je označen písmeny GC.



Obrázek 7. Vysílače společnosti Medtronic. Zleva: MiniLink™, Guardian™ 2 Link a Guardian™ Connect. Upraveno podle: [18, 19].

Vysílač obsahuje vestavěný akumulátor, který může být opětovně nabíjen pomocí nabíječky. Za předpokladu nepřetržitého používání je jeho životnost přibližně 12 měsíců.



Obrázek 8. Nabíječky pro vysílače.

Když baterie ve vysílači slábne, vysílač upozorní na tuto situaci přes inzulinovou pumpu/přístroj kontinuálního monitorování glukózy tak, že zobrazí výstrahu „SLABÝ VYSÍLAČ“. Od této výstrahy má kapacitu na 5 dní nepřetržitého používání, než se baterie vysílače zcela vybití. Následně se objeví výstraha „NABÍT VYSÍLAČ“, což znamená, že je baterie vysílače vybitá. Toto upozornění vysílače se objeví pouze na systémech MiniMed® Veo™ a CGM systému Guardian®REAL-Time. U nové inzulinové pumpy MiniMed® 640G se zobrazí upozornění „Slabá baterie vysílače“. Baterii vysílače je poté zapotřebí do 24 hodin nabít [20].

Když se vysílač a inzulinová pumpa od sebe vzdálí více než 2 metry, ozve se výstraha a na obrazovce inzulinové pumpy se objeví „SLABÝ SIGNÁL“ nebo „ZTRAC. SENZOR“. Vysílač MiniLink™ má kapacitu paměti 40 minut a vysílač Guardian™ 2 Link má kapacitu paměti 10 hodin. Když dojde k přerušení komunikace mezi vysílačem a inzulinovou pumpou po dobu delší než je kapacita jednotlivých vysílačů, poté při zpětné analýzy dat bude tento výpadek viditelný [20].

Přijímač

Přístroje zobrazují aktuální hodnoty koncentrace glukózy v intersticiální tekutině každých 5 minut. Zobrazená hodnota je počítána na základě měření probíhajících v deseti sekundových intervalech.

Přijímačem pro monitorování v reálném čase (RT-CGM systémy) je kontinuální monitor Guardian® REAL-Time a systémy propojené s inzulinovou pumpou: systém MiniMed® REAL-Time, systém MiniMed® Veo™ a nejnovější systém MiniMed® 640G. Novinkou jako přijímačem je mobilní telefon iPhone nebo iPod Touch, který obsahuje aplikaci Guardian™ Connect. V následujícím textu je věnována pozornost nejnovějším technologiím a to inzulinové pumpě MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard® a systému pracujícímu s mobilním telefonem Guardian™ Connect.

Inzulinová pumpa MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard®

Inovativní technologie systému MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard® (PLGM – Predictive Low Glucose Management, prediktivní zastavení), dokáže blíže napodobit funkci produkce bazálního inzulínu zdravé slinivky, a tím dosáhnout lepší kompenzace. Inzulinová pumpa byla uvedena na český trh v roce 2015. Více o funkci prediktivního zastavení v kapitole 3. [1].

Technologie SmartGuard® na základě údajů naměřených senzorem umí odhadnout pokles hladiny glukózy 30 minut před dosažením dolního limitu a automaticky zastavit výdej inzulínu. Jakmile se hladina glukózy opět zvýší, funkce SmartGuard® automaticky výdej inzulínu znovu obnoví [21].

Inzulinová pumpa má vestavěny některé „chytré“ funkce zvyšující ochranu, jako je např.: sledování aktivního inzulínu formou zobrazení množství přítomného inzulínu v těle na displeji pumpy nebo ukazatel stavu výdeje bolusu a jeho zastavení [21].

Inzulinová pumpa je dodávána výhradně s glukometrem CONTOUR® PLUS LINK 2.4. Jedná se o jediný glukometr, který lze spojit s tímto systémem. Glukometr bezdrátově přenáší zjištěné údaje o hladině glukózy do inzulinové pumpy, umožňuje na dálku poslat bolusovou dávku a nahrává údaje z inzulinové pumpy do softwaru CareLink™ [21].

Tabulka 2. Parametry inzulinové pumpy MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard®. Upraveno podle: [1].

INZULINOVÁ PUMPA MINIMED® 640G MEDTRONIC	
ROZMĚRY (š × v × h, mm)	53 × 96 × 25
HMOTNOST	102 g
OBJEM ZÁSOBNÍKU	1,8 ml nebo 3,0 ml
MAXIMÁLNÍ POČET BAZÁLNÍCH DÁVEK ZA DEN	48 (v kroku od 0,025 až do 0,1)
POČET MOŽNÝCH BAZÁLNÍCH PROFILŮ	8 základních + 8 přednastavených dočasných bazálů
MOŽNOST TYPŮ BOLUSU	3 (normální, kombinovaný, rozložený) + Wizard + 8 přednastavených
MOŽNOST NASTAVENÍ UPOMÍNKY BOLUSU	Ano, 8× za den
BOLUSOVÝ KALKULÁTOR	Ano, Bolus Wizard™, možnost korekce na spodní/horní pásmo nebo na střed, podle zadaných hodnot
TYP BATERIE	AA 1,5 V
CGM	Ano s funkcí SmartGuard™ - PLGM, senzor nové generace Enlite™
PAMĚŤ	90 dní (veškerá historie bolusů, alarmů, glykemií, poměr bolus/bazál...)
STAŽENÍ DAT PACIENTEM	CareLink™ Personal, k dispozici na internetu www.carelink.minimed.eu
VODOTĚSNOST	Ano
POZNÁMKY	Kompatibilní pouze s vysílačem Guardian™ 2 Link a glukometrem CONTOUR® PLUS LINK 2.4. Starší typy vysílačů a glukometrů jsou s touto pumpou nekompatibilní.



Obrázek 9. Inzulínová pumpa MiniMed® 640G s glukometrem CONTOUR® PLUS LINK 2.4.
Převzato z: [21].

Guardian™ Connect

Systém Guardian™ Connect je nejnovější inovací kontinuální monitorace glukózy společnosti Medtronic. Systém se skládá z 3 součástí: senzoru Enlite™ nové generace, vysílače označeného písmeny GC a aplikace Guardian™ Connect, která je stažena v mobilním telefonu iPhone nebo iPod Touch. Naměřené hodnoty glykémie jsou v pětiminutových intervalech odesílány do mobilního telefonu prostřednictvím technologie Bluetooth. Všechna naměřená a uložená data jsou odesílána do terapeutického softwaru CareLink®. Prostřednictvím tohoto softwaru lze v reálném čase sdílet údaje o hodnotách glykémie se svými rodinnými příslušníky nebo ošetřujícím lékařem. Software CareLink® umí navíc odeslat textovou zprávu SMS s aktuální výstrahou rodinným příslušníkům, což mohou ocenit zejména rodiče diabetického dítěte nebo diabetici žijící sami [19].

Aplikaci Guardian™ Connect je možné zdarma stáhnout z internetového obchodu Apple App Store. Aplikace je kompatibilní se zařízeními, které mají jako operační systém verzi iOS9 a vyšší.

Na webových stránkách <https://guardianconnect.medtronic-diabetes.cz/> lze vyzkoušet používání této aplikace.

Systém je určen zejména pro pacienty, kteří jsou léčeni intenzifikovaným inzulínovým režimem formou injekcí nebo inzulínových per.



Obrázek 10. Mobilní telefon s aplikací Guardian™ Connect. Převzato z: [19].

1.2.2 Kontinuální monitory systému Dexcom

Senzor G4 Platinum / G5 Mobile

Glukózový senzor je založen na elektrochemickém principu měření, který využívá enzym glukózooxidázu. Po počáteční dvouhodinové inicializaci senzor generuje minimální, ale stabilní elektrický proud ISIG v rozsahu 2–60 nA, a jeho hodnota je téměř vždy přímo úměrná koncentraci glukózy v intersticiální tekutině. Životnost senzoru je 7 dní. Délka senzoru je 13 mm a zavádí se do podkoží pod úhlem vpichu 45 ° [11, 14].



Obrázek 11. Senzor G4 Platinum / G5 Mobile společnosti Dexcom. Převzato z: [22].

Vysílač

Společnost Dexcom využívá 2 typy vysílačů:

1. Prvním typem je vysílač *Dexcom G4*, který radiofrekvenčním signálem vysílá informace o glykémii do přijímače. Přenosový dosah z vysílače k přijímači je 6 metrů v prostoru bez překážek.
2. Druhým typem je vysílač *Dexcom G5 Mobile*, který pomocí technologie Bluetooth posílá hodnoty glykémie do přijímače.



Obrázek 12. Vysílače společnosti Dexcom. Převzato z: [23].

Přijímač

Přijímačem může být samostatné zařízení – Dexcom G4 Platinum nebo Dexcom G5 Mobile, inzulinová pumpa – na našem trhu je k dispozici pouze Animas Vibe od výrobce Animas Corporation. Nebo nově může být přijímačem mobilní telefon – systém Dexcom G5 Mobile CGM.



Obrázek 13. Přijímače společnosti Dexcom. Vlevo Dexcom G4, vpravo Dexcom G5 Mobile. Převzato z: [24].

Systém Dexcom G5 Mobile CGM

Systém Dexcom G5 Mobile CGM je novinkou kontinuální monitorace glukózy společnosti Dexcom. Systém se skládá z 3 součástí: (1) senzoru Dexcom G4 Platinum / G5 Mobile, (2) vysílače, který pomocí technologie Bluetooth komunikuje s (3) aplikací Dexcom G5 Mobile v mobilním telefonu.

Aplikaci Dexcom G5 Mobile je možné zdarma stáhnout z internetového obchodu App Store a Google Play. Aplikace je kompatibilní se zařízeními, které mají operační systém iOS nebo Android.



Obrázek 14. Systém Dexcom G5 Mobile. Převzato z: [25].

Inzulinová pumpa Animas Vibe

Tabulka 3. Parametry inzulinové pumpy Animas Vibe. Upraveno podle: [1].

INZULINOVÁ PUMPA ANIMAS VIBE	ANIMAS CORPORATION
ROZMĚRY (š × v × h, mm)	80 × 50 × 19,3
HMOTNOST	90 g
OBJEM ZÁSOBNÍKU	2 ml
MAXIMÁLNÍ POČET BAZÁLNÍCH DÁVEK ZA DEN	12
POČET MOŽNÝCH BAZÁLNÍCH PROFILŮ	4
MOŽNOST TYPŮ BOLUSU	Rozložený, podle sacharidů, podle glykemie, normální bolus, zvukový bolus
MOŽNOST NASTAVENÍ UPOMÍNKY BOLUSU	Ano
BOLUSOVÝ KALKULÁTOR	Kalkulátor s databází 500 položek jídel
TYP BATERIE	AA – Energizer ULTIMATE LITHIUM 1,5 V
CGM	Dexcom G4
PAMĚŤ	Nemizící paměť: 500 bolusů, 270 bazálů, 60 plnění, 30 alarmů, 30 přerušení
STAŽENÍ DAT PACIENTEM	Sotrware Diasend®, Reveal®
VODOTĚSNOST	Ano
POZNÁMKY	Bezpečnost dodávek inzulínu kontrolována patentovaným detekčním okluzním systémem (např. při zalomení nebo ucpání kanyly)



Obrázek 15. Inzulinová pumpa Animas Vibe. Převzato z: [23].

1.3 Indikace a kontraindikace CGM

Kontinuální monitorace je nejvhodnější pro diabetiky s intenzifikovaným inzulinovým režimem, kteří mají labilní diabetes nebo časté hypoglykemie. Mezi hlavní indikace pro kontinuální monitoraci glykemie patří:

- U diabetiků 1. typu, kteří i při adekvátním selfmonitoringu glykemií glukometrem nemají uspokojivé hodnoty HbA1c nebo mají variabilní glykemie;
- u diabetiků 2. typu, jimž intermitentní CGM pomáhá rozpoznat faktory, které ovlivňují jejich glykemie;
- u pacientů se syndromem nerozpoznání hypoglykemie, u pacientů s častými a těžkými průběhy hypoglykemií;
- u prekoncepční přípravy a období těhotenství, pokud jinými způsoby nelze dosáhnout potřebné metabolické kompenzace;
- u pacientů, u kterých je potřeba provádět více než 10 měření glykemie za den, aby bylo dosaženo cílové hodnoty HbA1c [1, 3, 15].

Kontraindikace CGM představují následující situace:

- Neochota pacienta zvýšit léčebné úsilí, jak z důvodu nedostatku motivace tak nespolupráce;
- strach a nedůvěra v technické prostředky;
- abúzus alkoholu nebo drog;
- těžké psychologické/psychiatrické problémy, které nejsou výsledkem selhání pacientovy snahy zlepšit metabolickou kompenzaci.

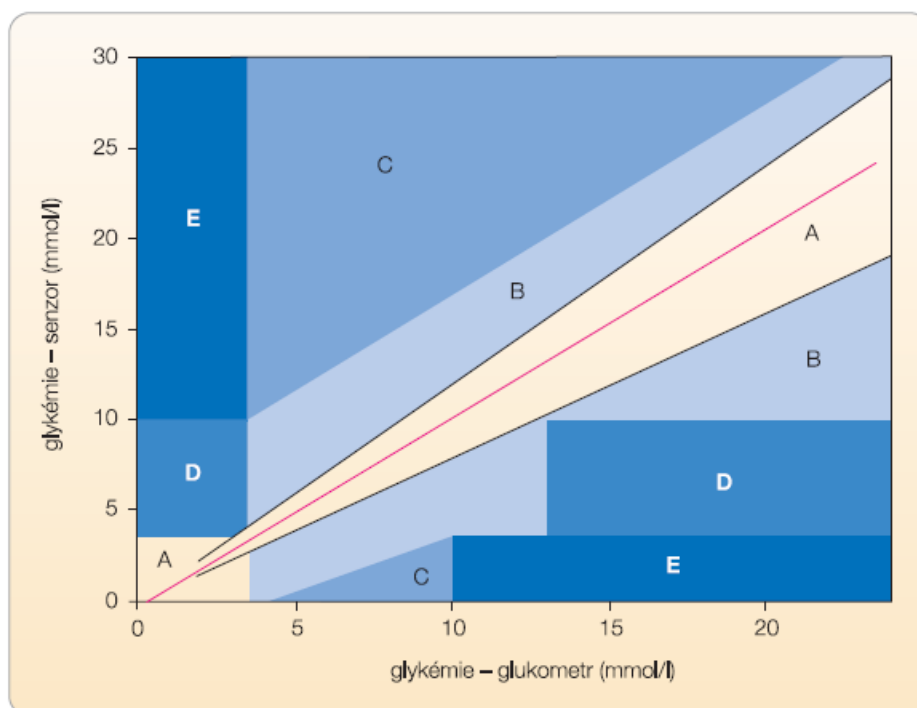
Diabetolog musí vybírat vhodné pacienty, kteří budou dobře spolupracovat a výsledky monitorování budou diskutovat s lékařem. Diabetolog musí poskytnout pacientovi nezbytnou podporu [1].

2 Přesnost CGM senzorů

Posuzování přesnosti CGM srovnáváním s hodnotami glykemie v kapilární krvi při měření glukometrem (selfmonitoring) je poněkud zavádějící. Nelze totiž plně vystihnout funkční význam CGM, který spočívá v informacích o výkyvech glykemie směrem k hypoglykemii nebo hyperglykemii a nereflektuje časový posun mezi hladinou glukózy v intersticiální tekutině a v krevním řečišti [1, 3].

2.1 Způsob hodnocení přesnosti kontinuální monitorace glukózy

Pro hodnocení klinického významu odchylek měření referenční a zkoumanou metodou se nejvíce používá tzv. *error grid analysis* – analýza chybové mřížky.



Graf 1. Hodnocení přesnosti pomocí tzv. error grid analysis. Převzato z: [3].

Pokud se zkoumaná hodnota glykemie nachází v oblasti:

- **A**, neliší se o více než 20 % od referenční glykemie nebo leží v oblasti hypoglykemie při zkoumaném i referenčním měření. Klinické následky měření jsou stejné jako při referenčním měření.
- **B**, liší se o více než 20 % od referenční metody. Klinické následky na základě měření nevedou k výraznějším chybám.
- **C**, klinické následky vedou k výraznějším chybám, ne však zásadním. Referenční metoda měří normoglykemii, zkoumané měření svědčí pro hypoglykemii nebo hyperglykemii.

- **D**, klinické následky vedou k zásadním chybám. Referenční metoda měří hypoglykémii nebo hyperglykémii vyžadující léčbu, zkoumané měření svědčí pro normoglykémii nebo mírnou hyperglykémii.
- **E**, klinické následky vedou k velmi nebezpečným chybám [3].

Metoda analýzy chybové mřížky byla modifikována pro CGM na tzv. *continuous glucose-error grid analysis* (CG-EGA). CG-EGA analyzuje hodnoty zkoumané i referenční metody nejen v určitém čase, tzv. *point-error grid analysis* (P-EGA), ale také z hlediska trendů poklesu nebo vzestupu glykémie – *rate-error grid analysis* (R-EGA) v pásmu hypoglykémie ($\leq 3,9$ mmol/l), normoglykémie a hyperglykémie (> 10 mmol/l) [1, 3].

Výsledky měření jsou rozděleny v mřížkovém grafu do 5 zón na základě toho, jaký je klinický dopad rozhodnutí, která učiní diabetik. V pásmu A a B se nacházejí hodnoty reprezentující správná rozhodnutí, v pásmu C se nacházejí hodnoty reprezentující nadbytečné korekce, v pásmu D jsou hodnoty reprezentující nebezpečná selhání monitorace detekovat klinicky významné změny glykémie a v pásmu E zcela chybné a nebezpečné hodnoty neměřené monitorací [3].

Mezi další kritéria, podle kterých lze posoudit přesnost měření je vyjádření přesnosti CGM pomocí procent hodnot podle kritérií Mezinárodní organizace pro standardizaci (International Standards Organisation) tzv. *ISO kritéria*. A to následovně:

- Kolik procent CGM hodnot je při měření vzorku o koncentraci glukózy ≤ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) v toleranci ± 15 mg/dl (0,8 mmol/l).
- Kolik procent CGM hodnot je při měření vzorku o koncentraci glukózy ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) v tolerance ± 20 % [1, 3].

Dále lze přesnost CGM vyjádřit pomocí průměrné absolutní relativní odchylky, tzv. *MARD* (Mean Absolute Relative Difference). Čím nižší je procento *MARD*, tím lze říci, že senzor je přesnější. Česká diabetologická společnost udává, že hodnota *MARD* se pohybuje v hodnotách 10–15 % v závislosti na typu senzoru a času od jeho zavedení do podkoží. Přesnost senzoru Enlite™ společnosti Medtronic udává hodnotu *MARD* = 13,6 %. Senzor Dexcom G4 a G5 Mobile společnosti Dexcom má hodnotu *MARD* = 13 %.

Pro výpočet *MARD* složí následující vzorec:

$$MARD = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N \frac{|Glu^{CGM} - Glu^{ref}|}{Glu^{ref}} * 100\%$$

i je číslo daného měření z *N* měření

N je počet měření

Glu^{CGM} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM

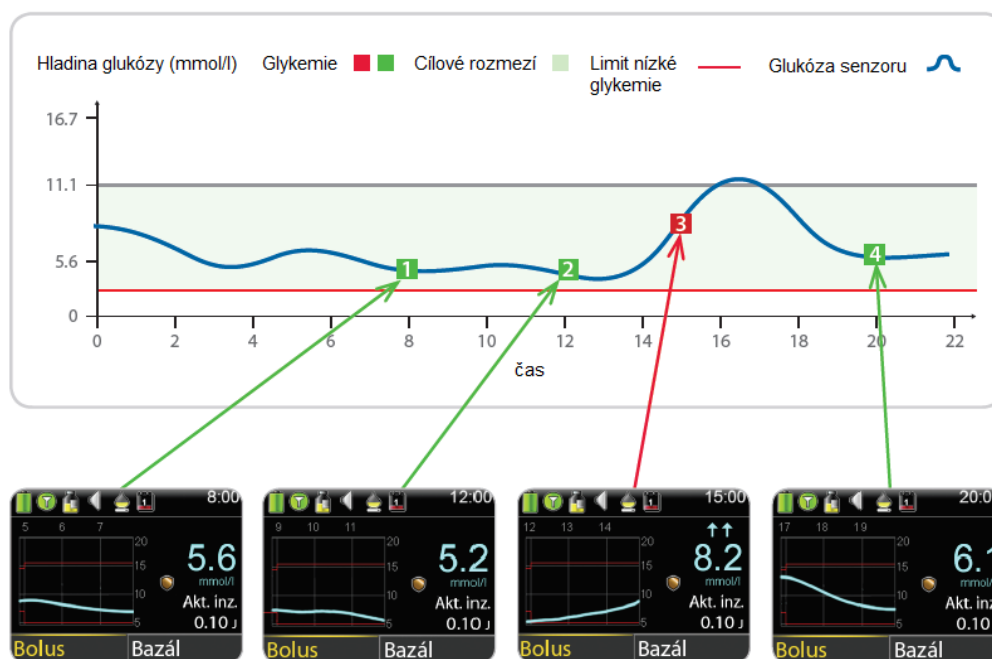
Glu^{ref} je referenční koncentrace glukózy naměřená glukometrem [1].

2.2 CGM a kalibrace glukometrem

Podstatnou součástí kontinuální monitorace glykemie je kalibrace senzoru, jelikož měření probíhá v intersticiální tekutině a nikoliv v krevním řečišti. Z tohoto důvodu jsou ke kalibraci nutné hodnoty glykemie měřené glukometrem z kapilární krve. Na senzoru je potřeba nejprve nastavit iniciální kalibraci a poté periodicky kalibrovat.

První kalibrace se provádí přibližně 2 hodiny po připojení vysílače k senzoru a zahájení doby inicializace – zavedení senzoru do podkoží a zvlhčení intersticiální tekutinou. Jakmile je CGM systém připraven na první kalibraci inzulinová pumpa upozorní diabetika pokynem „Kalibrujte nyní“. Další kalibrace je každých 6 hodin během prvního dne spuštění nového senzoru a poté každých 12 hodin po celou dobu životnosti senzoru. Od druhého dne spuštění senzoru je vyžadována alespoň jedna kalibrace vždy po 12 hodinách. Pro optimální přesnost měření senzorem je však doporučeno provést 3–4 kalibrace za den. Kalibrační glykémii z glukometru je potřeba zadat do inzulinové pumpy do 5 minut od jejího změření. Zadání může proběhnout manuálně nebo sám glukometr např. CONTOUR PLUS LINK 2.4 odešle bezdrátově naměřené údaje o koncentraci glukózy do inzulinové pumpy [1, 3, 26].

Důležité je kalibrovat při stabilní glykémii, která je v pásmu normálních hodnot. Při rychlých změnách skutečné glykemie, tj. naměřená glykemie glukometrem, dochází k tzv. lag time, zpoždění, které může být až 20 minut. Vhodné je proto kalibrovat ráno nalačno, před jídly nebo před spaním [1, 3]. Problematikou kalibrace, respektive četností kalibrace senzorů a vlivu na přesnost měření je věnována bakalářská práce Marka Folwarczného „Význam četnosti kalibrace systému pro kontinuální monitorování glykémie na přesnost výsledků měření“. Zde může čtenář, v případě dalšího zájmu, nalézt recentní poznatky této problematiky.



Obrázek 16. Optimální doba kalibrace senzoru. Převzato z: [26].

Tzv. kalibrační faktor představuje koeficient, kterým se převádějí hodnoty naměřené senzorem pomocí generování proudu ISIG v intersticiální tekutině na hodnoty odpovídající měření glukometrem v krvi. Tento faktor se aktualizuje při každé kalibraci na podkladě současného měření i na podkladě předchozích kalibračních faktorů [1, 3].

Chyba kalibrace signalizuje, že vznikla větší chyba mezi měřením glukometrem a senzorem, než je povolena. Chyba může být způsobena fyziologicky, tedy posunem mezi hodnotami glukózy v krvi a v intersticiální tekutině následkem rychlých změn hladin glykemie. Nebo může být způsobena tím, že senzor není dostatečně zvlhčen, je špatně zaveden do podkoží nebo je již méně citlivý po dlouhodobé monitoraci. Chyba může být také způsobena příliš dlouhou prodlevou mezi měřením glykemie glukometrem a zadáním hodnoty do inzulínové pumpy nebo špatným měřením glukometru [1, 3].

2.3 Přesnost měření glukometrem

Glukometry by měly splňovat kritéria stanovená Mezinárodní organizací pro standardizaci (International Organization for Standardization) ISO 15197 z roku 2012. Výrobci glukometrů by se těmito nařízeními měli řídit od roku 2016.

Celková chyba měření glukometrů pro glykemie $\geq 5,6$ mmol/l by měla být menší než 15 % a pro glykemie $< 5,6$ mmol/l by se hodnota neměla lišit o více než 0,8 mmol/l v 95 % měření [1, 2].

Česká diabetologická společnost aktualizovala v roce 2014 Doporučený postup pro testování přesnosti glukometrů, více k dispozici na http://www.diab.cz/dokumenty/testovani_glukometry_2014.pdf.

Přesnost měření může ovlivnit mnoho vnějších faktorů, jako jsou teplota prostředí, velikost a kvalita kapky krve, hematokrit, nečistoty, stáří testovacích proužků, nedodržení skladovacích podmínek proužků apod.

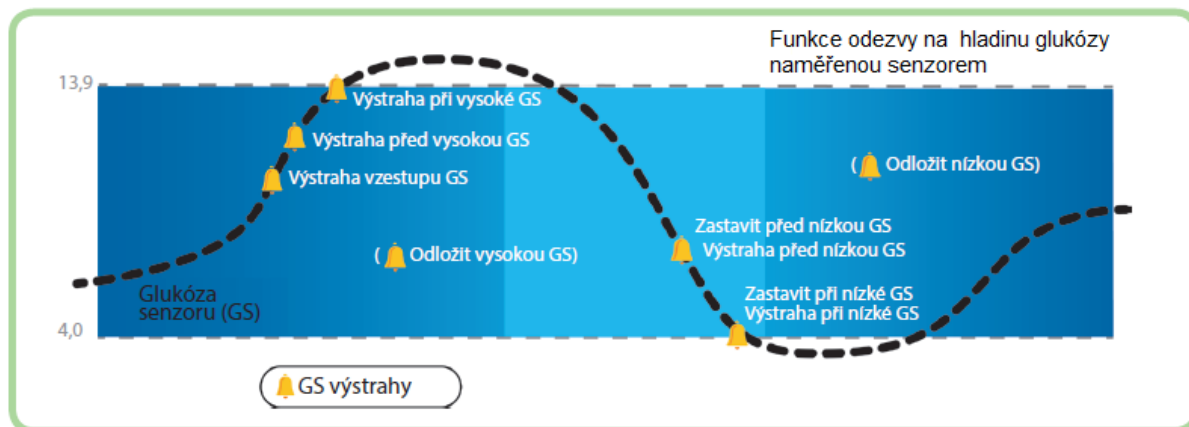
3 SAP (Sensor-Augmented Pump Therapy)

SAP – Sensor-Augmented Pump Therapy (Léčba inzulinovou pumpou rozšířena o propojení s glukózovým senzorem). Propojení inzulinové pumpy s CGM poskytuje diabetikovi významnou informaci o vývoji glykemie, možnosti nastavení hypoglykemického a hyperglykemického alarmu, informace o trendových šípkách, které informují o směru a rychlosti s jakou se hladina glukózy mění, a tak napomáhá diabetikovi bezprostředně reagovat na získané informace úpravou dávek inzulinu či jídelního plánu. SAP představuje jakýsi předstupeň umělé slinivky řízené pacientem [1, 7].

V České republice je k tomuto účelu dostupná inzulinová pumpa se systémem MiniMed® Veo™ a nejnovější systém MiniMed® 640G využívající senzor Enlite™ společnosti Medtronic a inzulinová pumpa Animas Vibe využívající senzor Dexcom stejnojmenné společnosti.

3.1 Princip funkce nízkého a prediktivního zastavení

Nejnovější systém MiniMed® 640G využívá technologii SmartGuard™, který dle aktuálních hodnot glykemií naměřeným senzorem upravuje bazální dávku inzulinu pumpou s cílem zamezit hypoglykemií.

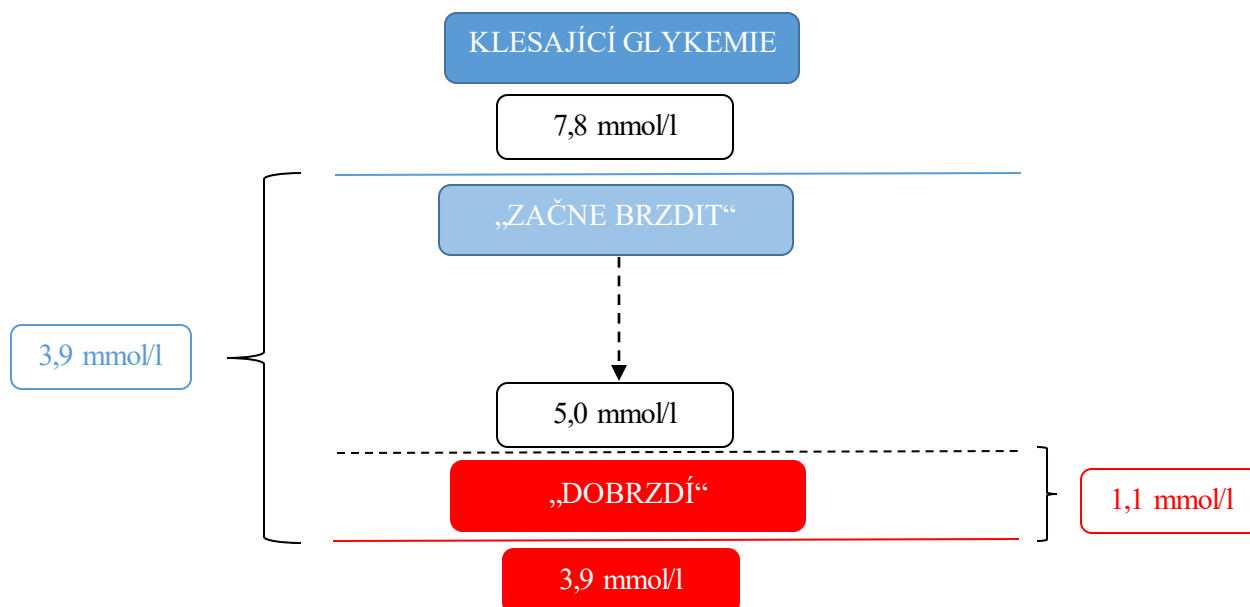


Obrázek 17. Technologie SmartGuard™. Upraveno podle: [26].

Nízké zastavení (Low Glucose Suspend) znamená, že inzulinová pumpa zastaví dávkování bazálního inzulinu, pokud koncentrace glukózy měřená senzorem dosáhne nastaveného prahu bez ohledu na to, jaká je dynamika vývoje koncentrace glukózy. Tento práh může diabetik nastavit v rozmezí 2,2–6,1 mmol/l. Podávání bazální dávky je automaticky obnoveno po uplynutí 2 hodin, pokud diabetik dávkování neobnoví dříve ručně. Tuto funkci využívá systém MiniMed® Veo™ [1].

Prediktivní zastavení (Predictive Low Glucose Management) znamená, že inzulinová pumpa zastaví dávkování bazálního inzulinu, pokud vyhodnotí, že podle dynamiky vývoje koncentrace glukózy hrozí hypoglykemie, resp. dosažení hypoglykemického prahu. Algoritmus má v sobě jakési

„nárazníkové pásmo“, takže v ideálním případě vůbec prahu hypoglykemie není dosaženo. Hypoglykemický práh je nastavitelný v rozmezí 2,8–5,0 mmol/l. Tuto funkci využívá systém MiniMed® 640G [1].

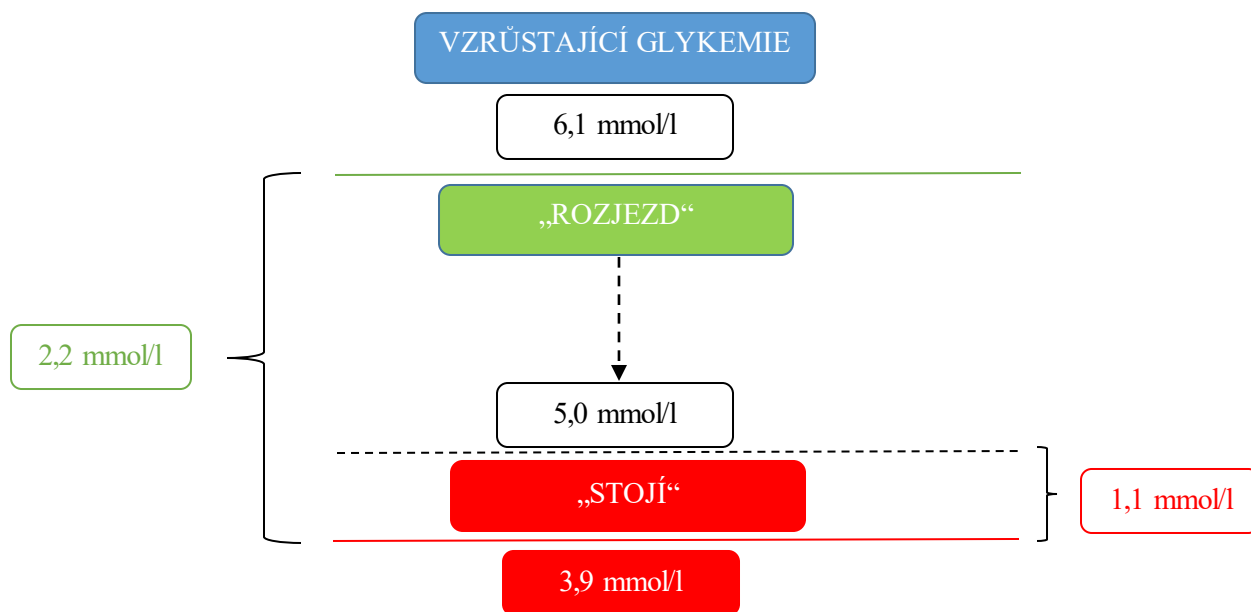


Obrázek 18. Prediktivní zastavení dávkování bazálního inzulínu. Upraveno podle: [1].

Praktický příklad vysvětlení funkce prediktivního zastavení dávkování bazálního inzulínu:

Diabetik má hypoglykemický práh nastaven na 3,9 mmol/l. Koncentrace glukózy klesá a algoritmus inzulínové pumpy vyhodnotí, že do 30 minut by diabetik dosáhl do oblasti „nárazníkového pásma“, které začíná 1,1 mmol/l nad hypoglykemickým prahem, tedy hodnota glykemie by byla $\leq 5,0$ mmol/l. Podmínkou ale je, aby glykemie byla maximálně 3,9 mmol/l nad stanoveným hypoglykemickým prahem, tedy v tomto případě 7,8 mmol/l. Znázorněno na obrázku č. 18 [1, 26].

V případě obnovy bazální dávky inzulínu není pevně nastavena doba, po kterou je podávání dávky přerušeno. Obnova bazální dávky je závislá na vývoji glykemie. Algoritmus inzulínové pumpy obnoví dávkování inzulínu, pokud je glykemie nad „nárazníkovým pásmem“ a předpokládá, že se během 30 minut glykemie zvýší o hodnotu 2,2 mmol/l, než je hodnota hypoglykemického prahu. Podmínkou je však to, že dávkování inzulínu musí být zastaveno minimálně na 30 minut. Diabetik tuto funkci může deaktivovat ručně, poté ji ale nemá k dispozici po určitou dobu [1, 26].



Obrázek 19. Obnovení bazální dávky inzulínu. Upraveno podle: [1].

Praktický příklad vysvětlení funkce obnovy dávkování bazálního inzulínu:

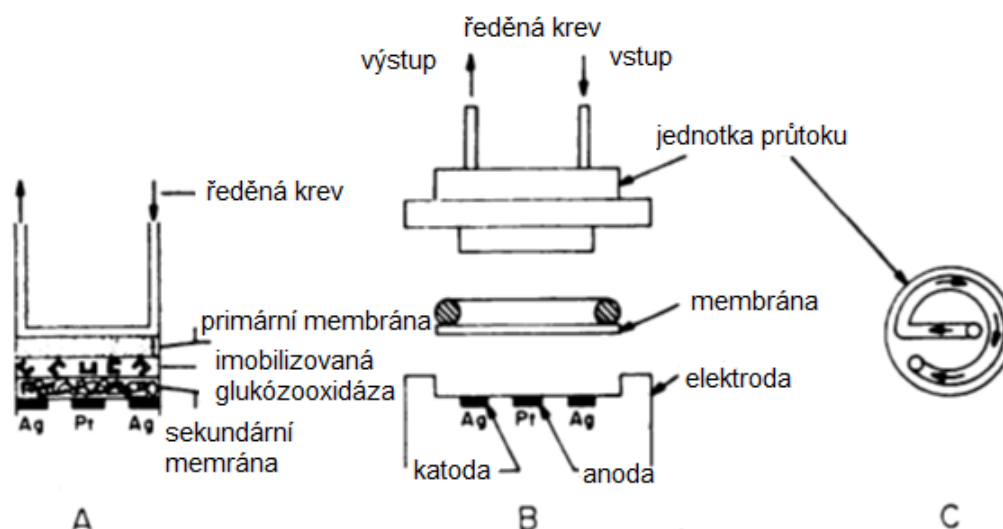
Diabetik má hypoglykemický práh nastaven na 3,9 mmol/l. Glykemie stoupá a dosahuje hodnoty $\geq 5,0$ mmol/l, dávkování inzulínu bylo přitom zastaveno minimálně na dobu 30 minut. Algoritmus inzulinové pumpy obnoví dávkování inzulínu, pokud vyhodnotí, že glykemie, která je již mimo nebezpečné „nárazníkové pásmo“ a nadále stoupá, dosáhne do 30 minut hodnoty $\geq 6,1$ mmol/l. Tato situace má zabránit „přestřelení“ protihypoglykemického opatření do hyperglykemických hodnot. Znázorněno na obrázku č. 19 [1, 26].

4 Uzavřený okruh

Uzavřený okruh (CL – closed-loop) podávání inzulínu představuje možnost propojení kontinuálního senzoru glykémie s externí nebo implantabilní inzulínovou pumpou. CL může přinést zvrat v léčbě diabetes mellitus, neboť informace o hladině glykémie získané kontinuálním monitorem bude zpracována expertním systémem, který bude součástí inzulínové pumpy, která poté podá inzulín podle aktuální potřeby diabetika. Nebude tak již nutný přímý zásah diabetika [27].

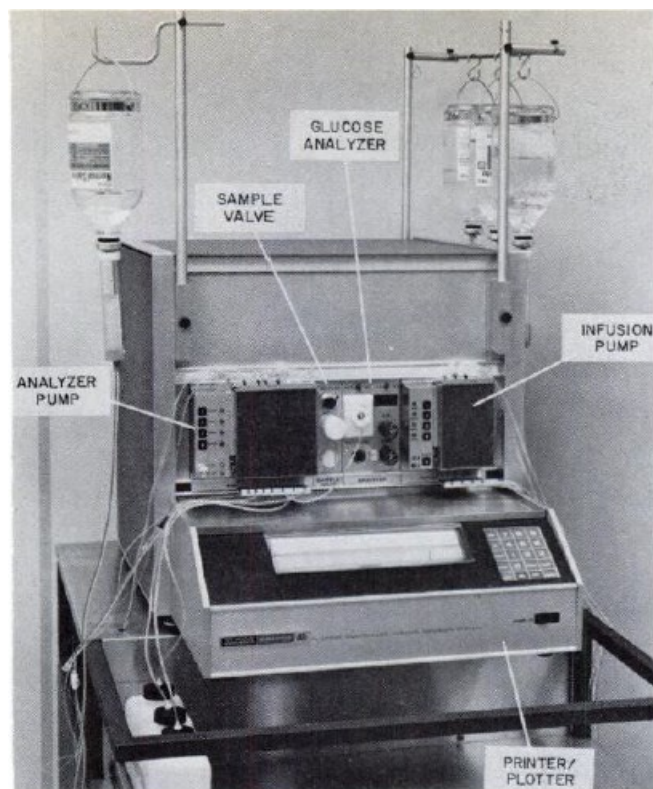
Existují dvě možnosti jak nahradit zničené β buňky slinivky břišní, přesněji funkci β buněk² u pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Jedná se o možnost využití buďto *biologického* nebo *technického způsobu*. Biologický způsob znamená náhradu β buněk transplantovanými *alogenními*, tj. lidskými případně *xenogenními*, tj. zvířecími β buňkami či *autologními*, tj. pacientovými vlastními, vypěstovanými za použití jeho kmenových buněk. Tento způsob náhrady by byl přirozenější a využíval by vyvinutý systém udržení glukózové homeostázy. V současnosti se zdá být reálnější technický způsob, byť vývoj arteficiální, tj. umělé β buňky se zcela nepřiblížil tomu, aby tento způsob byl plně funkční a bezpečný za všech okolností [1].

Již v roce 1977 bylo k dispozici první komerčně dostupné zařízení tzv. Biostator nebo-li Glucose-Controlled Insulin Infusion System. Toto zařízení bylo dostupné i u nás. Jednalo se o modulární, počítačem řízený přístroj s integrovanou zpětnou vazbou, který umožňoval dynamickou kontrolu glykémie. Obsahoval inovativní glukózový analyzátor, který využíval glukózooxidázu imobilizovanou na membráně a bylo tak zjišťováno množství vznikajícího peroxidu vodíku [1, 28].



Obrázek 20. Schéma glukózového senzoru integrovaného do Biostatoru. A) průřez membránami s ukotveným enzymem. B) kompletní průřez glukózovým senzorem C) jednotka průtoku. Upraveno podle: [28].

² β buňky jsou buňky Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Jedná se o buňky s endokrinní funkcí, produkují do krve hormon inzulín, který pomáhá buňkám vychytávat z krve glukózu a tím snižuje její celkový obsah v krvi.



Obrázek 21. Biostator – Glucose-Controlled Insulin Infusion System. Převzato z: [28].

K použití tohoto přístroje bylo nutné zajištění žilních vstupů. Koncentrace glukózy byla měřena v krvi, inzulin a dextróza byly rovněž podávány intravenózně. Pro každodenní používání byl tento přístroj pro diabetika nepoužitelný. Byl však přínosem pro výzkum a podnítl vědce k dalšímu výzkumu v této oblasti [1].

V roce 1982 byl publikován článek představující prototyp CL systému, který byl označen jako „wearable“ tj. nositelný a obsahoval nový typ glukózového analytického systému. Kromě aplikace infuze inzulinu zahrnoval možnost podání infuze glukagonu. Více informací o tomto systému lze nalézt v článku Shichiri M. Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. *Lancet*. 1982; 2 (8308):1129-1131. Výzkum se poté ubíral směrem k CL systému, který by pracoval s intraperitoneální infuzí inzulinu. Podrobnější informace o tomto systému v článku LeBlanc H. Glycemic control with closed-loop intraperitoneal insulin in type I diabetes. *Diabetes Care*. 1986; 9 (2):124-128 [1].

Intravenózní ani intraperitoneální způsob není vhodný pro běžnou praxi a z tohoto důvodu bylo nezbytné vývoj přesměrovat k subkutánnímu způsobu analýzy koncentrace glukózy a aplikace inzulinu. V roce 1999 představila firma MiniMed (dnes Medtronic) komerčně dostupný subkutánní glukózový senzor a následovala první studie MiniMed Closed-loop Project zaměřená na CL s využitím subkutánního přístupu. Více v článku Steil G.M. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55 (12): 3344-3350 [1].

Významným vývojem prošly i komunikační platformy umožňující přenos dat mezi systémem CGM, kontrolním algoritmem a inzulinovou pumpou. V současnosti se jako řídicí platforma pro CL systém může využít i mobilní telefon s 3G nebo Wi-fi [1].

Každý uzavřený okruh se musí skládat ze tří základních částí. První částí je glukózový senzor, druhou částí je zařízení, které zajišťuje dodávku inzulinu a třetí částí je řídicí algoritmus. Problematické glukózových senzorů se věnuje kapitola 1. Funkčnost a přesnost glukózových senzorů je jednou z limitací současných uzavřených systémů. Pokud senzor selže nebo informuje o nepřesné hodnotě glykemie, poté algoritmus pracuje se špatnými vstupními údaji a dochází k tzv. chybě na vstupu [1].

Naopak zařízení, které dodávají inzulin, jsou nejméně problematickým prvkem celého systému. Zařízení lze rozdělit na základě jeho úrovně. Zařízení úrovně 1 má integrovanou funkci tzv. nízkého zastavení (Low Glucose Suspend). V případě úrovně 2 je zařízení schopné zastavit dávkování inzulinu v případě hrozící hypoglykemie, tzv. prediktivní zastavení (Predictive Low Glucose Management). Zařízení úrovně 3 má pak schopnost minimalizovat jak hypoglykemie, tak hyperglykemie a je v současnosti ve fázi klinického výzkumu. V současnosti jsou na českém trhu k dispozici zařízení úrovně 1 a 2 (viz. Kapitola 3) [1].

V tabulce č. 4 je uveden přehled algoritmů používaných u uzavřených systémů.

Tabulka 4. Algoritmy používané u uzavřených systémů. Převzato z: [1].

NÁZEV ALGORITMU	CHARAKTERISTIKA
PID – PROPORTIONAL-INTEGRAL-DERIVATIVE ALGORITHMUS	Nejjednodušší, v každém okamžiku algoritmus odhaduje, jak vzdálená je aktuální koncentrace glukózy od cílové. Dále je vyhodnocována míra změny koncentrace glukózy a dobu jak dlouho je koncentrace glukózy nad nebo pod cílovou hodnotou. Algoritmus pak na základě vážených sum těchto faktorů určuje dávku inzulinu pro daný okamžik.
MPC – MODEL PREDICTIVE CONTROL	Je založen na vybudování vícerozměrného modelu za pomoci soustavy diferenciálních rovnic. Pomocí tohoto modelu jsou pak odhadovány optimální dávky inzulinu, a to vždy pro pevný časový úsek (5–15 minut). Po této době se systém obnoví a je vybrán optimální model pro následující časový úsek.
FUZZY LOGIC CONTROL	Využívá série logických rozhodovacích pravidel založených na znalosti aktuální koncentrace glukózy a na směru a míře její změny. Algoritmus v podstatě napodobuje logické kroky diabetologa.

5 Využití technologie pro optimalizaci léčby diabetu

Diabetes mellitus je skupinou chronických, etiopatogeneticky heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykemie. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázen komplexní poruchou metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů [29].

Diagnostika i klasifikace diabetického syndromu vycházejí z průkazu hyperglykemie a klinických známek onemocnění. Diabetes mellitus 1. typu vzniká v důsledku selektivní destrukce β buněk, která vede k absolutnímu nedostatku inzulínu a celoživotní závislosti na jeho exogenním podávání. U diabetes mellitus 2. typu se uplatňuje progresivní porucha v sekreci inzulínu na pozadí inzulínové rezistence. K úbytku sekrece inzulínu dochází jiným mechanismem, než je autoimunita, a proces pravděpodobně nevede k úplné ztrátě β buněk. Na vzniku onemocnění se podílí genetická predispozice a řada exogenních faktorů – obezita, stres, malá fyzická aktivita a kouření [29].

Cílem léčby diabetu je umožnit diabetikovi plnohodnotný aktivní život, který se kvalitativně a kvantitativně blíží co nejvíce normálu. Účinnost léčby diabetu se posuzuje v souladu s doporučením České diabetologické společnosti: podle subjektivního stavu, podle objektivních ukazatelů (vývoj tělesné hmotnosti, krevního tlaku, funkce cév, srdce, očí a dalších orgánů) a podle toho, do jaké míry se daří vyrovnávat neboli kompenzovat látkovou přeměnu sacharidů [2, 29].

Tabulka 5. Rámcová kritéria kompenzace a cíle léčby u dospělých diabetiků. Upraveno podle: [8].

KOMPENZACE	VÝBORNÁ	USPOKOJIVÁ	NEUSPOKOJIVÁ
GLYKEMIE NA LAČNO* (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	> 7,0
GLYKEMIE PO JÍDLÉ** (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	> 9,0
HbA1c dle DCCT(%)	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
HbA1c dle IFCC(%)	< 4,5	4,5–6,0	> 6,0
CELKOVÝ CHOLESTEROL (mmol/l)	< 4,5	4,5–5,0	> 5,0
HDL CHOLESTEROL (mmol/l)	> 1,1	1,1–0,9	< 0,9
LDL CHOLESTEROL (mmol/l)	< 1,7	2,6–3,0	> 3,0
TRIACYLGLYCEROLY (mmol/l)	< 2,6	1,7–2,0	> 2,0
HMOTNOSTNÍ INDEX MUŽI (kg/m²)	21–25	25–27	> 27
HMOTNOSTNÍ INDEX ŽENY (kg/m²)	20–24	24–26	> 26
KREVŇÍ TLAK (mmHg)	< 130/80		> 130/80

* Glykemie stanovena v kapilární krvi aspoň po osmihodinovém lačnění

** Glykemie stanovena v kapilární krvi za 60–120 minut po jídle

Kritéria kompenzace byla vypracována Českou diabetologickou společností na základě světových doporučení.

5.1 Hodnocení kompenzace látkové přeměny sacharidů

Snahou při léčbě diabetu je, aby se glykemie u diabetiků vyvíjela obdobně jako u zdravých osob. K hodnocení kompenzace látkové přeměny sacharidů se používá glykovaný hemoglobin, glykemický profil na glukometru nebo laboratorním analyzátoru (Selfmonitoring of Plasma Glucose) a kontinuální monitoring glykemie [2].

5.1.1 Glykovaný hemoglobin HbA1c

Glykovaný hemoglobin (HbA1c) je látka, která vzniká v organismu neenzymatickou reakcí tzv. glykací, mezi hemoglobinem a glukózou. Hodnota HbA1c poskytuje nepřímou informaci o průměrné hladině glykemie v časovém období dvou až tří měsíců. Hodnota HbA1c odráží hodnoty glykemie za celé toto období před provedením odběru krve [2, 30].

Výsledné vysoké hodnoty HbA1c upozorňují na opakované hyperglykemie, výsledné nízké hodnoty naopak na časté hypoglykemie. Podíl postprandiální glykemie, tj. glykemie po jídle, na hodnotě glykovaného hemoglobinu se zvyšuje při jeho nižších hodnotách. Zatímco preprandiální glykemie, tj. glykemie před jídlem, se více podílí na hodnotě glykovaného hemoglobinu při jeho vyšších hodnotách. Zrádná může být i relativně uspokojivá hodnota HbA1c k posouzení míry kompenzace diabetu u rozkolísaného diabetu, kdy hodnoty jsou relativně uspokojivé. Z tohoto důvodu je na místě brát v potaz všechny metabolické parametry [8].

Podle doporučení České diabetologické společnosti má být diabetik 1. typu vyšetřen na hodnotu HbA1c minimálně čtyřikrát ročně, nevyžaduje-li zdravotní stav a léčebná opatření jinak. U diabetiků 2. typu léčených inzulínem se doporučuje vyšetření jedenkrát za 3 měsíce, u diabetiků léčených perorálními antidiabetiky jedenkrát za půl roku a u ostatních diabetiků 2. typu jedenkrát ročně [8].

5.1.2 Glykemický profil na glukometru nebo laboratorním analyzátoru

Glykemický profil ukazuje vývoj koncentrace glukózy v plazmě v průběhu 24 hodin v souvislosti s příjmem potravy, s dávkováním inzulínu, s fyzickou zátěží a s možným vlivem dalších léčiv a jiných externích faktorů. U zdravého člověka se hodnota preprandiální glykemie pohybuje v rozmezí 3,3–5,6 mmol/l. Postprandiální glykemie se může zvýšit i přes hodnotu 10,0 mmol/l, avšak za dvě hodiny po začátku konzumace jídla se hodnota glykemie vrací pod hranici 8,0 mmol/l [2].

Desetibodový glykemický profil

Desetibodový glykemický profil je tvořen deseti hodnotami glykemie, které jsou stanoveny v průběhu 24 hodin a to buďto pomocí glukometru nebo využitím laboratorního analyzátoru, za definovaných podmínek. Časy odběru krve jsou stanoveny takto:

- 6:00 hodin, na lačno po probuzení
- 9:00 hodin, 150 minut po konzumaci snídani, před desátkou
- 12:00 hodin, 150 minut po začátku desátky, před obědem
- 15:00 hodin, 150 minut po začátku oběda, před svačinou
- 17:30 hodin, 150 minut po začátku svačiny, před večeří
- 20:30 hodin, 150 minut po začátku večeře
- 22:00 hodin, 240 minut po začátku 1. večeře, před 2. večeří, před usnutím
- 0:30 hodin, 150 minut po začátku 2. večeře
- 2:30 hodin, 270 minut po začátku 2. večeře
- 6:00 hodin, na lačno po probuzení

Příjmení a jméno:		Telefon:		xxxxxxxx																										
Rodné číslo:		Pojišťovna:		111																										
		Dg:		E10.4																										
Jídlo:	Snídaně	Desátka	Oběd	Svačina	Večeře 1	Večeře 2																								
Hodina:	5.10	9.30	12.30	15.00	18.00	22.00																								
Co jste snědl a vyplil v den profilu	Banán, bílá káva	Párek, chléb, černá káva s mlékem	Steak, zeleninový salát	Koláč, bílá káva	Chléb, salám, tvrdý sýr	Jogurt bílý																								
Sacharidy																														
Insulin	Hodina:	6.00	9.00	12.00	15.00	17.30	22.00	2.30	Celkem:																					
	Dávka (j):	1,5	1,5	1,5	1,4	2,2	1,5	0,0	9,6																					
	Odběr č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Název inzulínu:																		
	Hodina:	6.00	9.00	12.00	15.00	17.30	20.30	22.00	0.30	2.30	6.00	NovoRapid																		
	Odběr dne:	24.8.2013		Časový rozdíl větší než 15 min. poznačit				25.8.2013		Cím aplikujete inzulín																				
	Pumpa PARADIGM																													
	Glukometr:																													
	WELLION CALLA																													
	Léky a dávka:																													
	Kalium chloratum 1-0-0																													
Mg lacticum 1-1-1																														
Glykemie mmol/l																														
	<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>11,7</td><td>3,7</td><td>4,3</td><td>4,9</td><td>10,4</td><td>7,0</td><td>6,7</td><td>10,9</td><td>5,2</td><td>7,7</td> </tr> </table>										1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11,7	3,7	4,3	4,9	10,4	7,0	6,7	10,9	5,2	7,7
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																				
	11,7	3,7	4,3	4,9	10,4	7,0	6,7	10,9	5,2	7,7																				
	Bazální dávka 18,2j/d																													
	Průměr 7,25 mmol/l																													
	Co potřebujete:																													
	Kontrola v dia ambulancích dne:																													
	Tělesná hmotnost: 62 P: 70																													
	Tělesná výška: 178 TK: 120/80																													
Současné potíže:																														
Další léčba: zvýšit BR od 3.00 h. do 6.00 h. o 0.1 j/h																														

Obrázek 22. Desetibodový glykemický profil. Převzato z: [2]

Praktická část

6 Analýza střednědobých časových dat z CGM

Kontinuální monitorace glykemie poskytuje pacientovi významnou informaci o vývoji glykemie. CGM umožňuje pacientům reagovat na aktuální hodnoty glykemie, trendy snižování či naopak zvyšování glykemie a varuje před rizikem vzniku hypoglykemie či hyperglykemie.

Informace, které CGM poskytují, jsou zásadní. V případě CGM v reálném čase jde o správnou okamžitou reakci pacienta na vzniklou situaci, která vyžaduje bezprostřední zásah. Dále se jedná o retrospektivní analýzu záznamu dat. Dochází k souhrnnému grafickému zhodnocení všech dnů, během kterých měl pacient zaveden senzor, poté se analyzují jednotlivé dny, období rána, večera a noci, preprandiální a postprandiální glykemie. Následně lékař o svých zjištěních informuje pacienta [1, 2, 3].

6.1 Praktická část A – Statistické vyhodnocení dat z CGM

Cílem praktické části A bylo analyzovat data získaná z kontinuálního monitoringu krevní glykemie a prokázat stárnutí, a tím způsobené nepřesné měření, glukózového senzoru Enlite™, při používání senzoru po překročení jeho životnosti, tj. používání déle než 6 dnů od aplikace senzoru do podkoží.

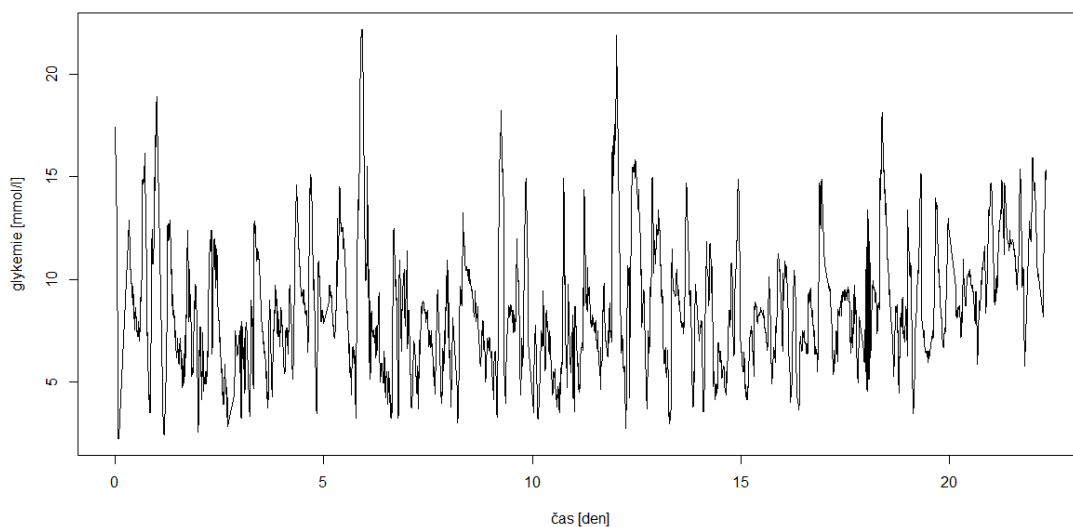
Dále bylo kladeno za cíl vyhledat a analyzovat typické vzorce průběhu hypoglykemie a hyperglykemie během dne, v průběhu několika měřených období. A následně z těchto výsledků zjistit, zda je pacient schopen ovlivnit chování glykemie a hodnotu laboratorních výsledků HbA1c, ať už negativně či pozitivně.

6.1.1 Metodika a zpracování

Analýza měřené glykemie pomocí kontinuálního monitoringu probíhala na jedenácti respondentech, kteří měli zaveden glukózový senzor Enlite™ po dobu několika dnů v různých časových obdobích. V těchto časových obdobích při sběru dat byla respondentům několikrát stanovena laboratorní hodnota HbA1c. Participace respondentů na této studii byla podmíněna jejich souhlasem.

Data z CGM byla získána od pacientů s diabetem 1. typu, kteří jsou léčeni inzulínem aplikovaným pomocí inzulínové pumpy MiniMed Paradigm VEO 554/754. Kalibrace senzoru byla prováděna periodicky nejčastěji 2–4krát denně, první kalibrace senzoru byla provedena za 2 hodiny po inicializaci senzoru – zavedení do podkoží a zvlhčení intersticiální tekutinou. Hodnoty krevní glykemie byly po ukončení měřené období staženy pomocí CareLink™ USB do softwarové databáze CareLink™ Personal (<http://www.carelink.minimed.com>) a dále zpracovány a využity pro statistické zpracování. K statistickému vyhodnocení dat bylo využito prostředí programu R (<https://www.r-project.org>) s grafickou nástavbou RStudio® (<http://www.rstudio.com>).

Získaná data ze softwarové databáze CareLink™ Personal byla dostupná ve formátu *.xls. Tento formát dat byl pro zpracování nevhodný a data byla převedena pro další zpracování do formátu *.csv a byla provedena konverze data a času. Jednotlivá měřená období glykemie byla nejprve graficky znázorněna, výsledkem byly průběhy glykemie za určitou dobu, kdy byl glukózový senzor Enlite™ používán. Příklad průběhu glykemie je znázorněn v grafu 2. Ke grafickému zobrazení byla použita funkce *plot*. Vykreslení grafu je popsáno ve zdrojovém kódu, který je přiložen v Příloze Praktická část – A.



Graf 2. Průběh glykemie v určitém časovém období.

Po těchto úpravách bylo provedeno vyhlazení průběhu glykemie pomocí Kernelova filtru. Při vhodné volbě parametru pro vyhlazení by vyhlazený průběh glykemie měl odpovídat průměrné hodnotě krevní glykemie posunutý o systematickou výchylku naměřených hodnot, která je způsobena stárnutím senzoru Enlite™, znázorněno v grafu 3. V tomto případě se stárnutí senzoru neprokázalo.

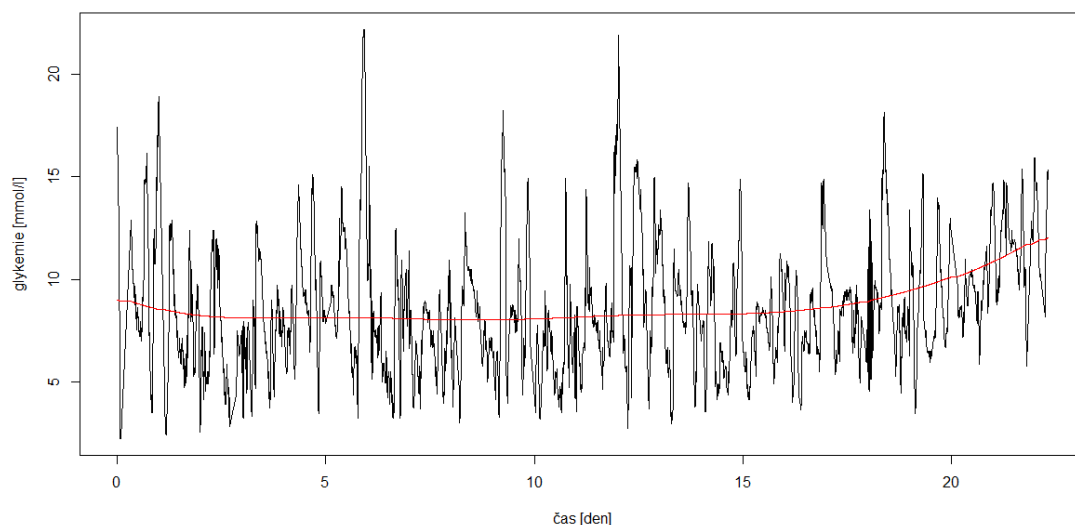
K vyhlazení průběhu glykemie byla použita funkce *locpoly* z balíku *KernSmooth* (*library(KernSmooth)*) s výchozím nastavením parametrů a šířkou okna. Funkce *locpoly* implementuje metodu lokální polynomiální regrese³. Detaily lze nalézt v Wand, M. P. and Jones, M. C. (1995). *Kernel Smoothing*. Chapman and Hall, London. Šířka okna je hodnota parametru *bandwidth* v příkazu *locpoly* a je vyjádřena ve stejných jednotkách jako proměnná *x* (v příkazu *locpoly*).

Příklad části zdrojového kódu: `bw = 5*12*60 # šířka časového okna v minutách`

`lp = locpoly(x=gmin, y=gluk$glukoza, bandwidth = bw, gridsize = gridsize)`

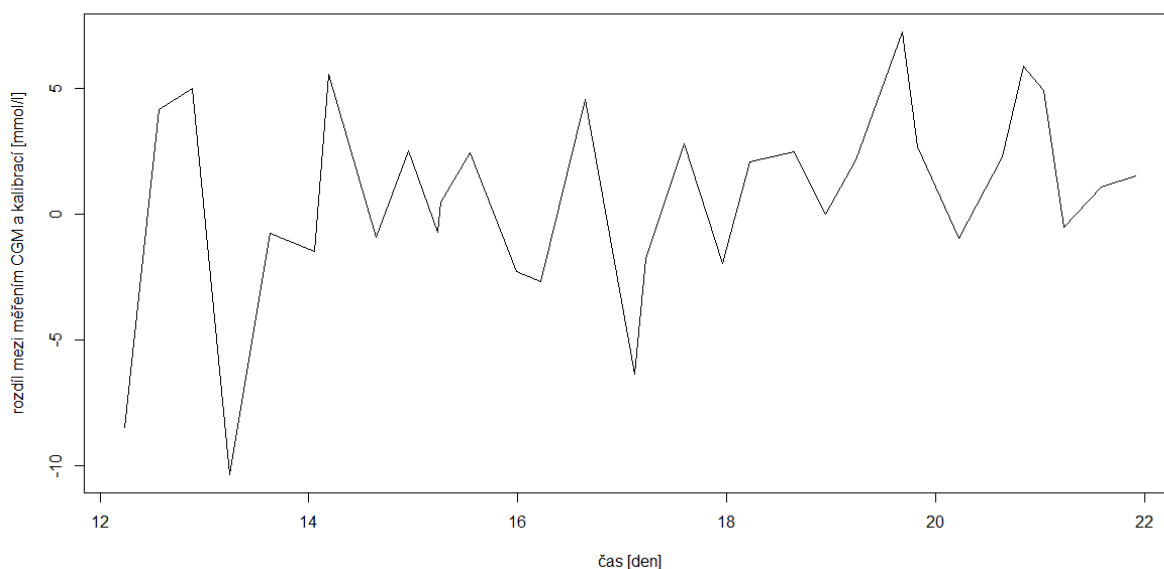
V této části skriptu je šířka okna 3600 minut (proměnná *x* je zde čas v minutách), tj. 2,5 dne.

³ Polynomiální regrese – představuje proložení zadaných hodnot polynomem. Koeficienty hledaného polynomu jsou vypočteny metodou nejmenších čtverců tak, aby součet druhých mocnin odchylek původních hodnot od získaného polynomu byl minimální.



Graf 3. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™.

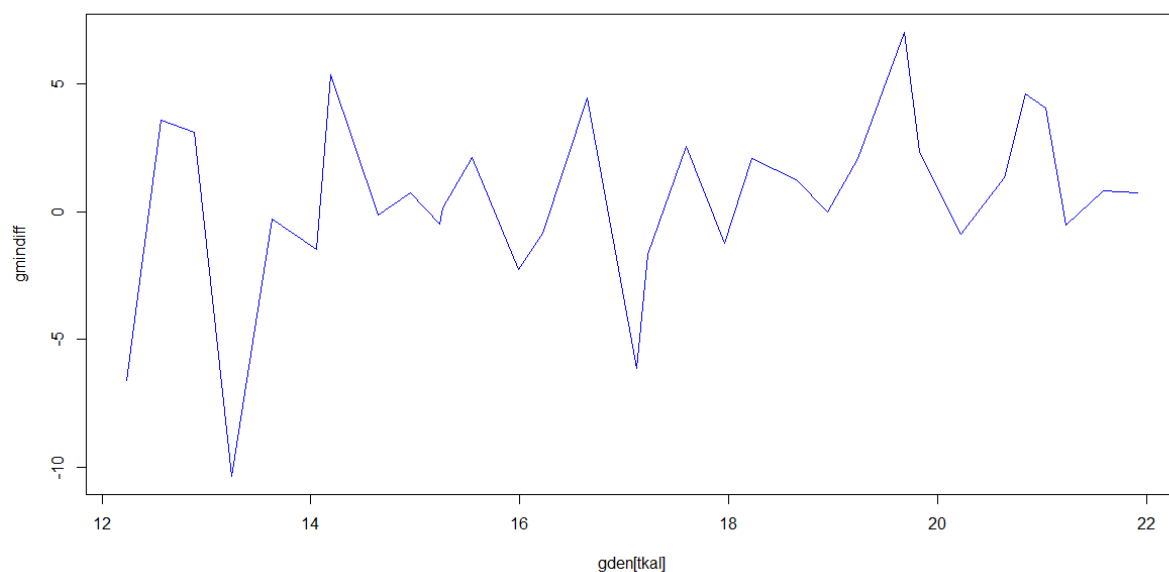
Druhá varianta jak prokázat stárnutí senzoru Enlite™ spočívala v porovnání hodnot naměřené glykemie senzorem a kalibrací tedy naměřených kontrolních hodnot glukometrem, kdy se hledá pevné posunutí, při kterém je rozptyl rozdílů posunutého měření senzorem a kalibrací nejmenší. Znázorněno v grafu 4.



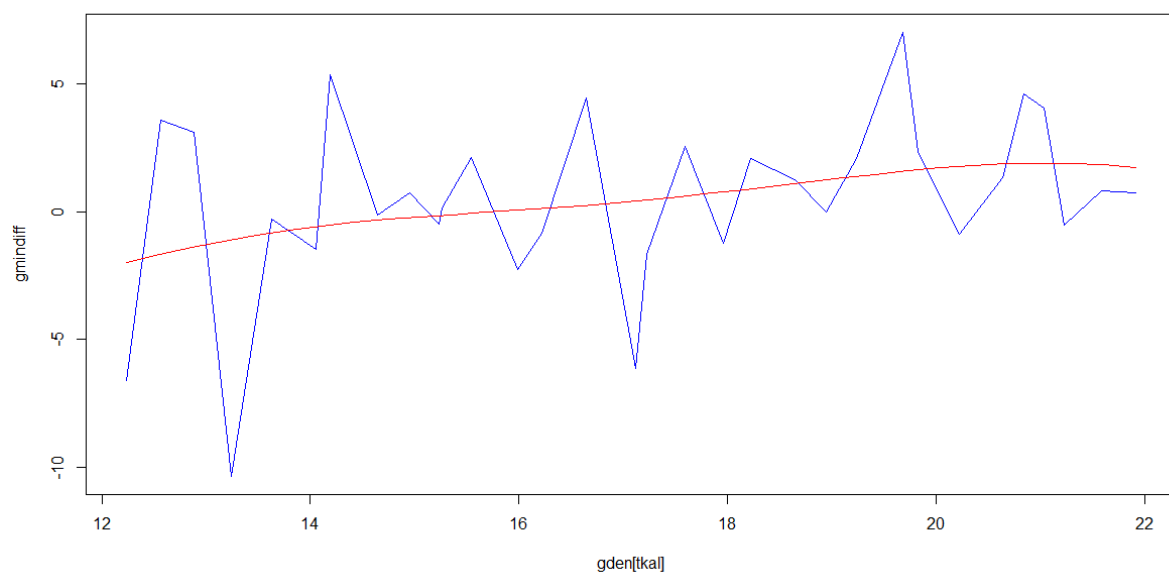
Graf 4. Odchyly měření mezi CGM a kalibrací pro posunutí podle nejmenšího rozptylu.

Posledním způsobem jak dokázat stárnutí senzoru Enlite™ bylo využití informace, kdy je prokázána skutečnost, že naměřená koncentrace glykemie v intersticiu není shodná s koncentrací

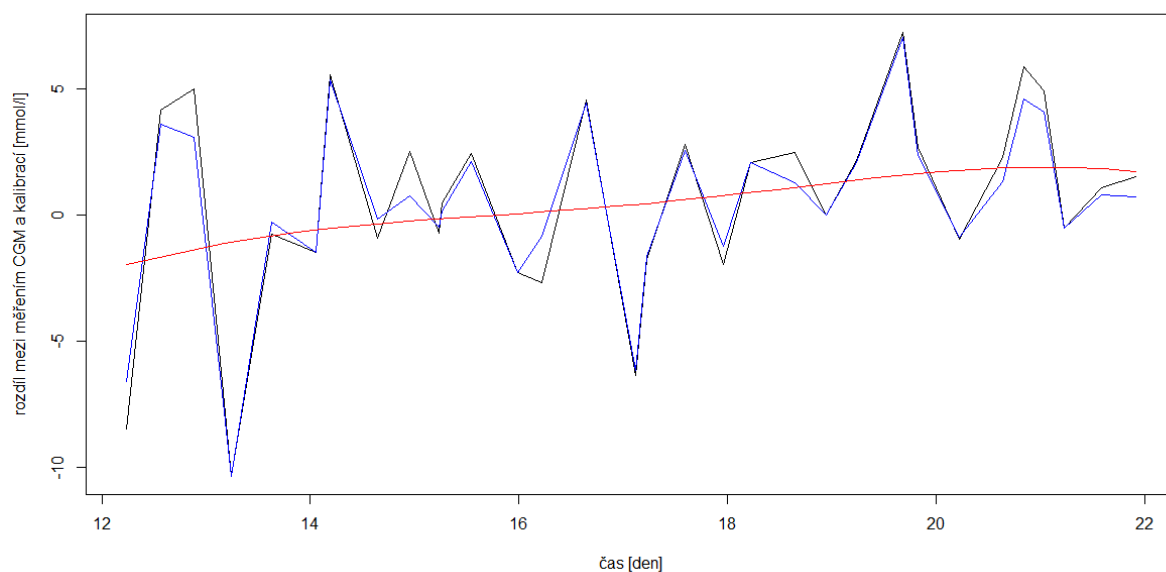
glukózy v krvi, má určité časové zpoždění pohybující se mezi 5–20 minutami, čímž mezi nimi vzniká časový posun tzv. lag-time. Kontrolní měření glukometrem – kalibrace se pokaždé porovná s hodnotou naměřenou senzorem, která má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut. Znáznorněno v grafu 5. Pro tuto variantu stárnutí senzoru byl vytvořen i vyhlazený průběh chování glykemie, znázorněno v grafu 6. Pro názorné porovnání těchto dvou způsobů byly výsledky zobrazeny v jednom grafickém okně, znázorněno v grafu 7.



Graf 5. Odchyly měření mezi CGM a kalibrací pro nejbližší hodnotu během 20 minut.

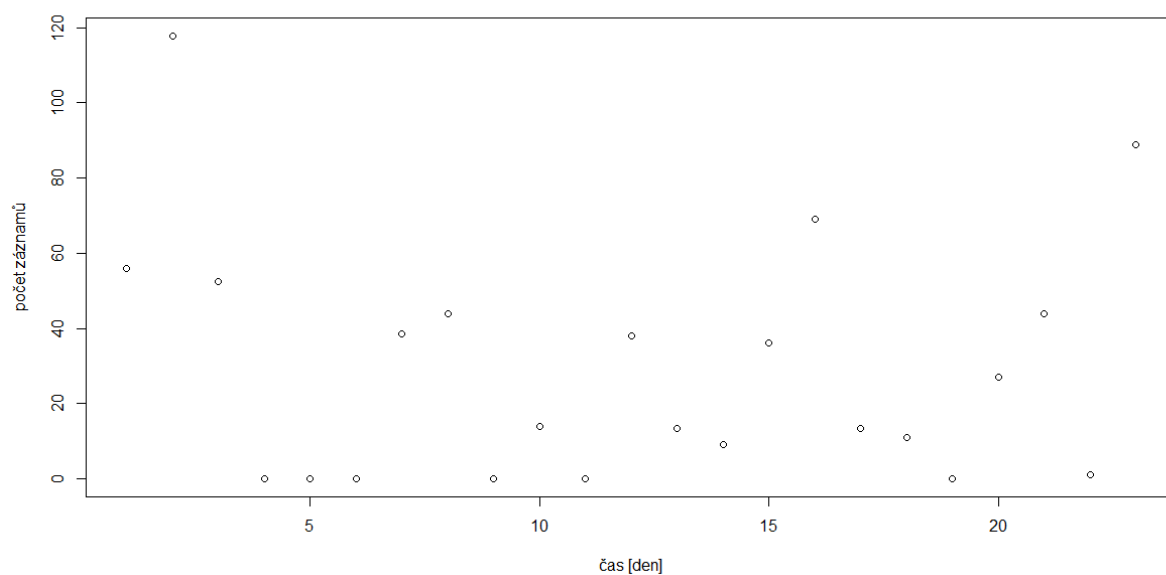


Graf 6. Odchyly měření mezi CGM a kalibrací pro nejbližší hodnotu během 20 minut s vyhlazeným průběhem.

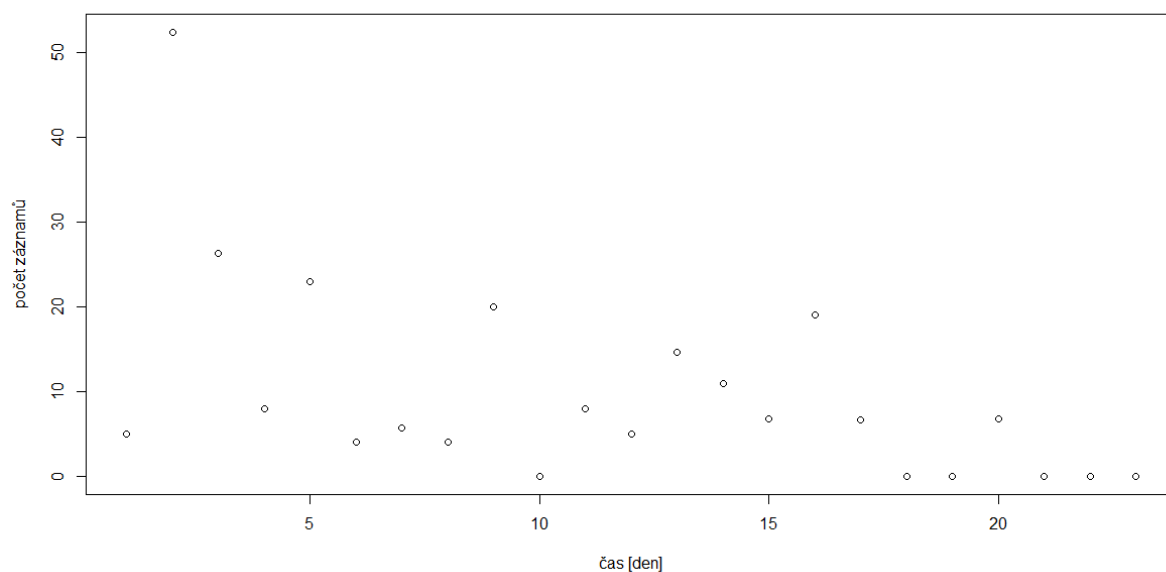


Graf 7. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací.

Následná analýza dat se zabývala výskytem hyperglykemií a hypoglykemií v daném časovém intervalu. Hodnota pro hraniční mez hyperglykemie byla nastavena na 13 mmol/l a hodnota pro hraniční mez hypoglykemie byla nastavena na 3,9 mmol/l. Získaná data byla nejprve vyhodnocena pro výskyt hyperglykemie a hypoglykemie v daném měřeném období. Znázorněno v grafech 8 a 9.

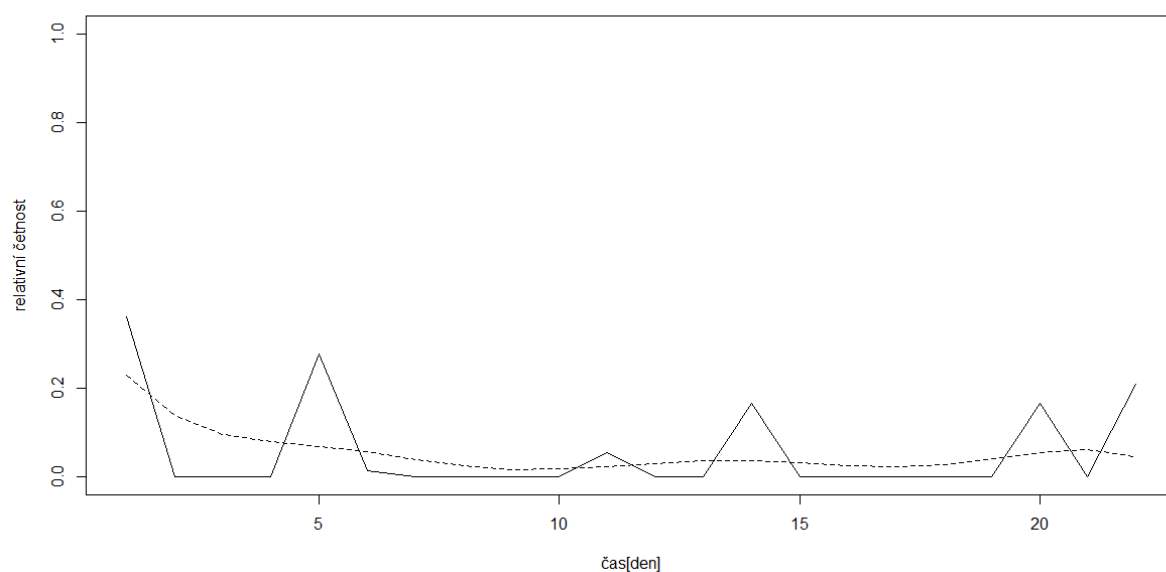


Graf 8. Výskyt hyperglykemií v měřeném období.

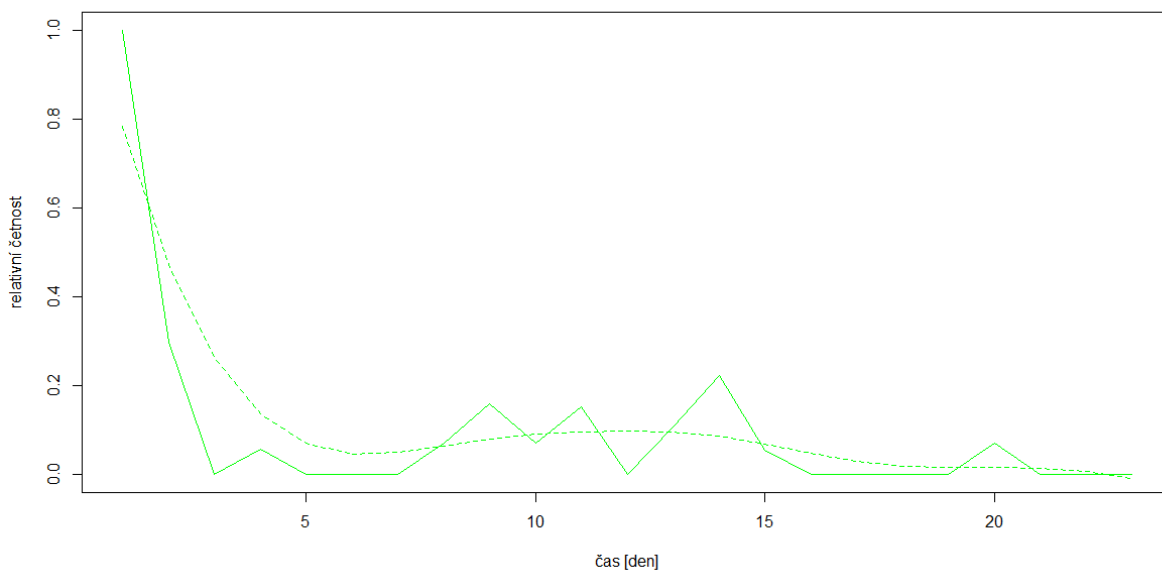


Graf 9. Výskyt hypoglykemií v měřeném období.

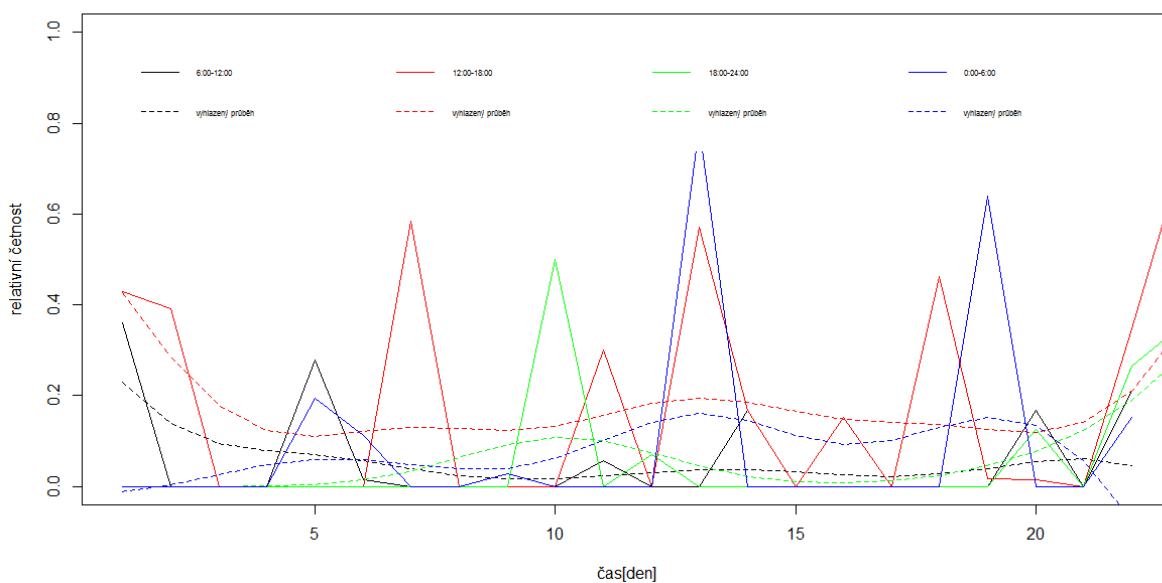
Naměřená data byla dále rozdělena do čtyř časových výběrů, ve kterých se počítají výskyty hyperglykemií či hypoglykemií a následně se určí jejich relativní četnost. Hodnoty vychází od 0 do 1, kdy 0 znamená žádný výskyt hyper- či hypoglykemie během daného rozmezí dne a 1 znamená výskyt hyper- či hypoglykemie po celou dobu během daného rozmezí. První časový výběr byl nastaven od 6:00 do 12:00 – vyznačen černě, druhý výběr od 12:00 do 18:00 – vyznačen červeně, třetí výběr od 18:00 do 24:00 – vyznačen zeleně a čtvrtý výběr od 0:00 do 6:00 – vyznačen modře. Výsledky byly opět graficky znázorněny i s vyhlazeným průběhem, znázorněno v grafech 10, 11, 12.



Graf 10. Relativní četnost hyperglykemických stavů mezi 6:00 a 12:00 hod v jednotlivých dnech.



Graf 11. Relativní četnost hypoglykemických stavů mezi 18:00 a 24:00 hod v jednotlivých dnech.



Graf 12. Relativní četnost hyperglykemických stavů v jednotlivých úsecích měření.

Vytvořený zdrojový kód v programu R je přiložen v Příloze Praktická část – A. Jednotlivé části skriptu jsou zde chronologicky popsány.

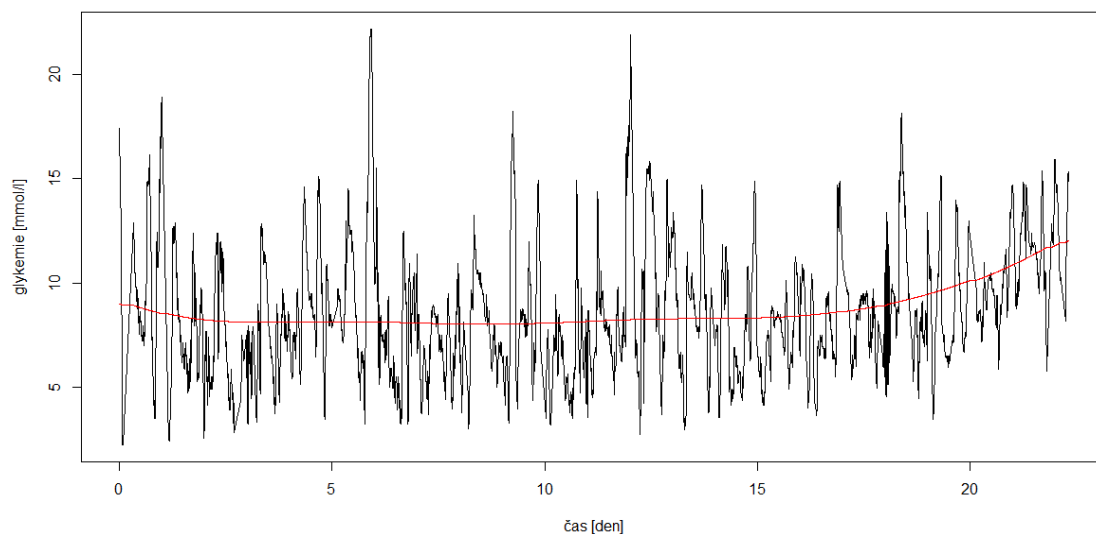
6.1.2 Výsledky praktické části A

Respondent č. 1

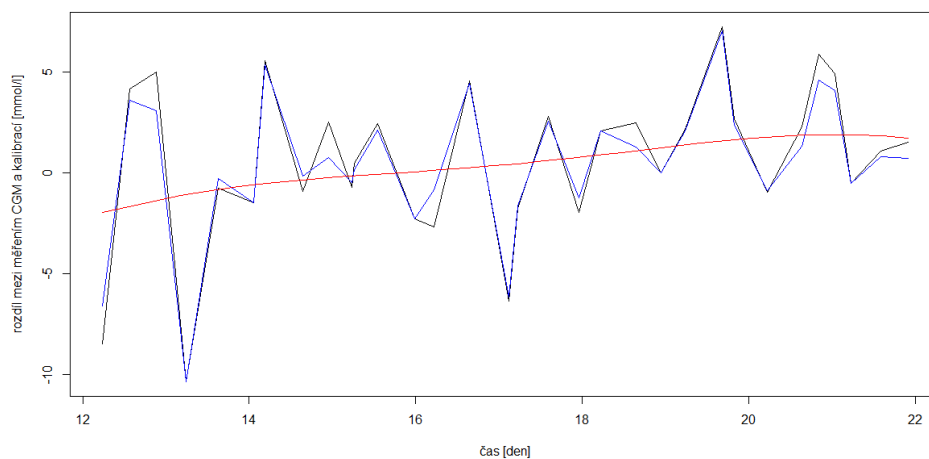
Data z CGM byly získány ve třech měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán před zahájením prvního měřeného období, druhý vzorek byl odebrán v průběhu používání senzoru Enlite™ a třetí odběr byl proveden po ukončení používání.

Tabulka 6. Respondent č. 1 – vstupní informace.

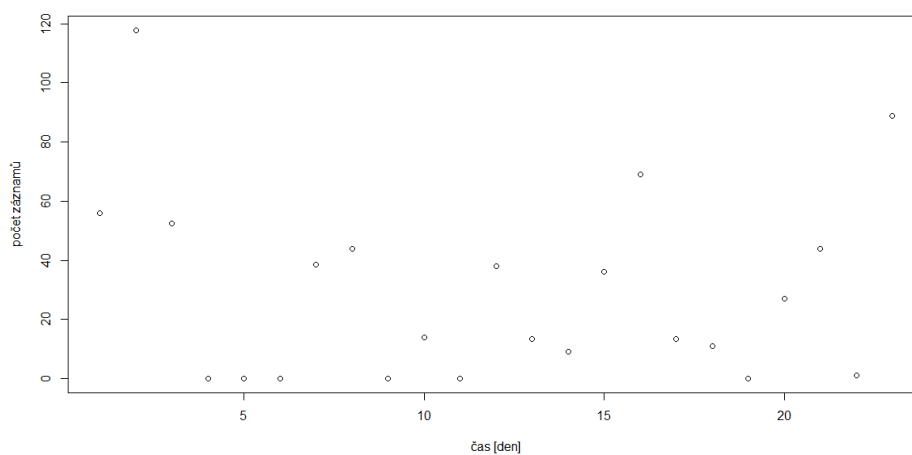
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	12. 06. 2013–04. 07. 2013	68 mmol/mol
č. 2	09. 07. 2013–03. 09. 2013	66 mmol/mol
č. 3	17. 09. 2013–03. 12. 2013	64 mmol/mol



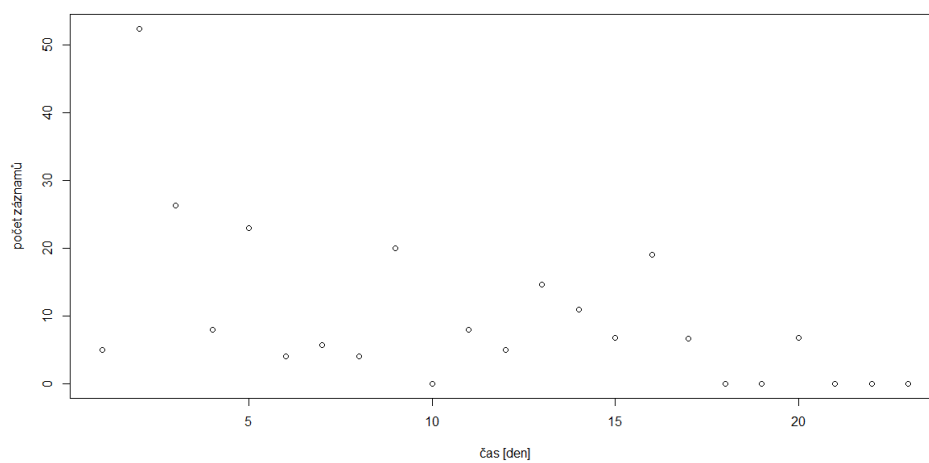
Graf 13. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.



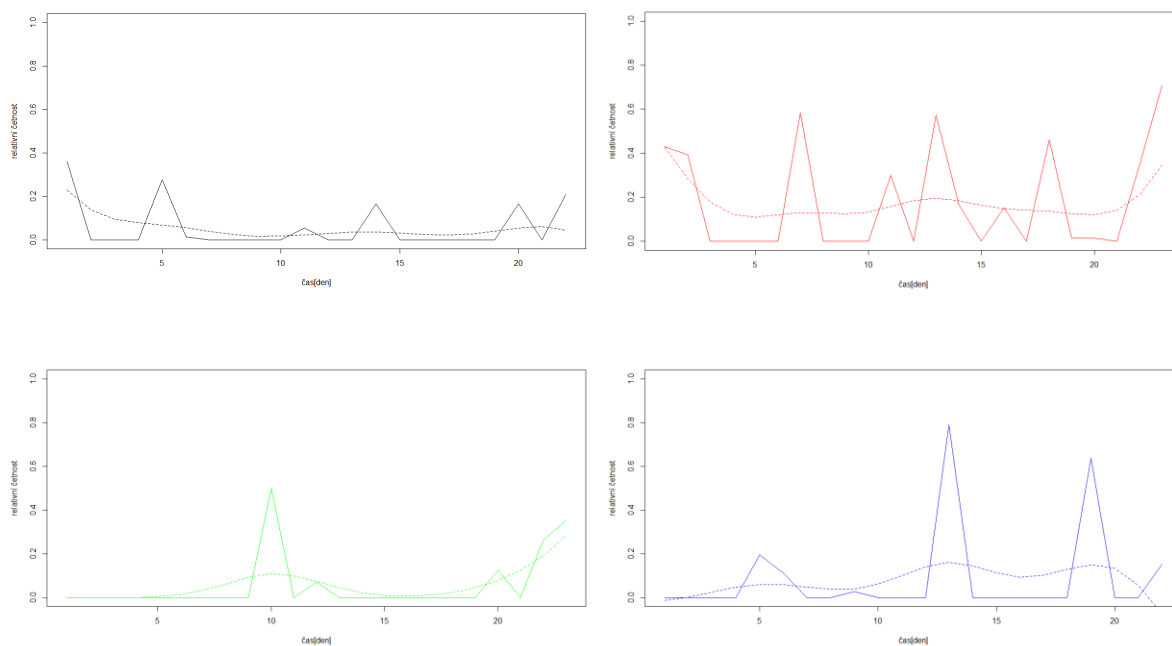
Graf 14. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.



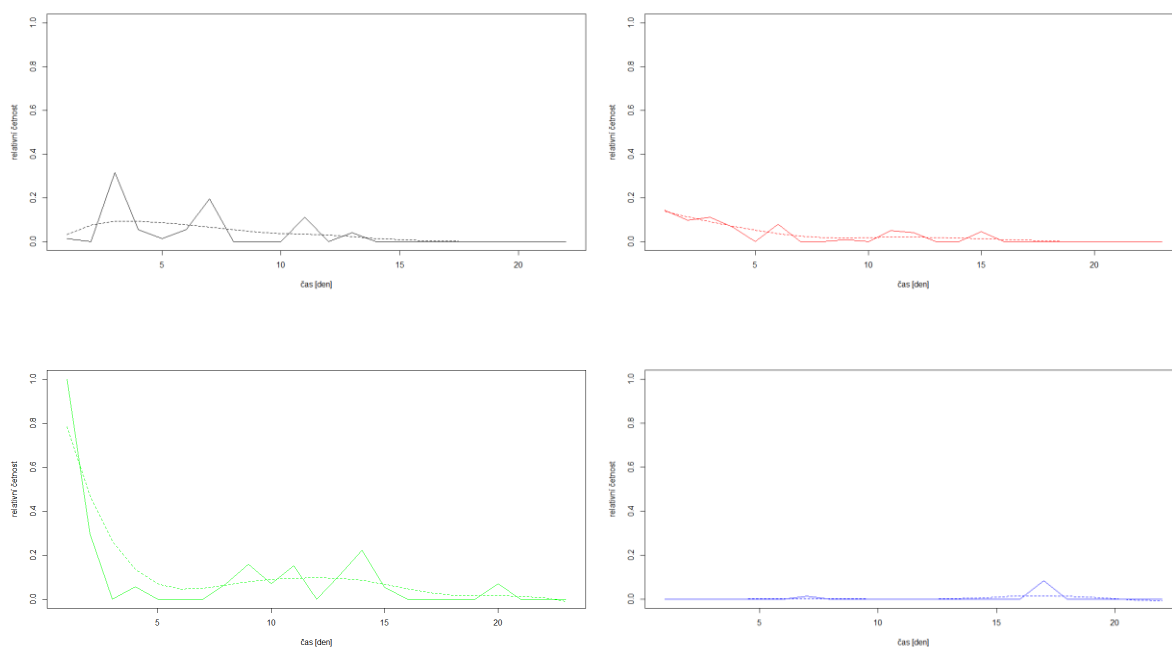
Graf 15. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 16. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 17. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 18. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků analýzy, která se zakládala na vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchylku naměřených hodnot, která je způsobena stárnutím senzoru Enlite™ neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má dlouhodobě zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 12:00 do 18:00. Naopak výskyt hypoglykemie v průběhu časového období od 0:00 do 6:00 je velmi ojedinělý. Ostatní časové průběhy neobsahují jednoznačný trend glykemie. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

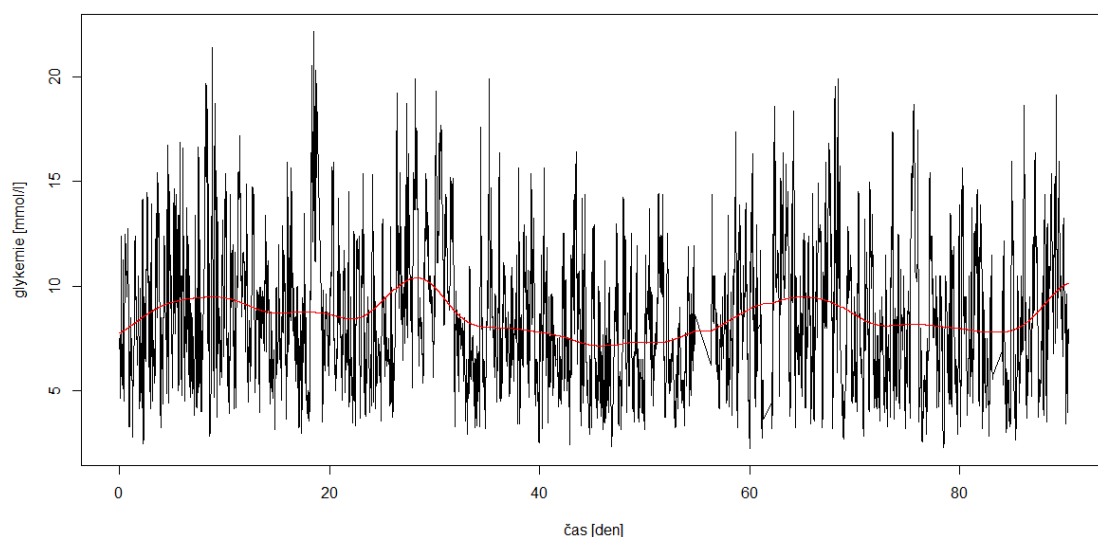
Výsledky zbylých dvou období jsou totožné s prvním obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie.

Respondent č. 2

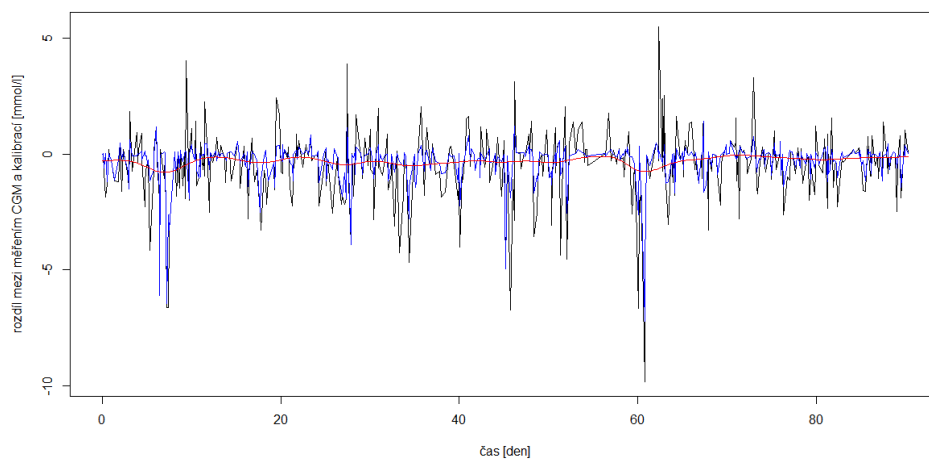
Data z CGM byly získány v devíti měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 3x během měřených období.

Tabulka 7. Respondent č. 2 – vstupní informace.

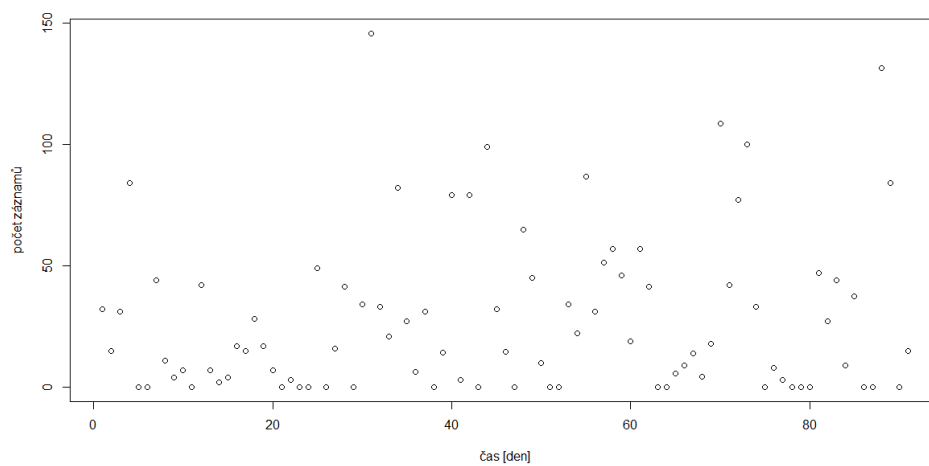
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	21. 01. 2013–22. 04. 2013	58 mmol/mol
č. 2	24. 04. 2013–02. 05. 2013	
č. 3	03. 05. 2013–28. 06. 2013	
č. 4	07. 07. 2013–23. 07. 2013	56 mmol/mol
č. 5	24. 07. 2013–12. 08. 2013	
č. 6	14. 08. 2013–17. 09. 2013	
č. 7	18. 09. 2013–29. 09. 2013	
č. 8	03. 01. 2014–14. 01. 2014	54 mmol/mol
č. 9	15. 01. 2014–25. 01. 2014	



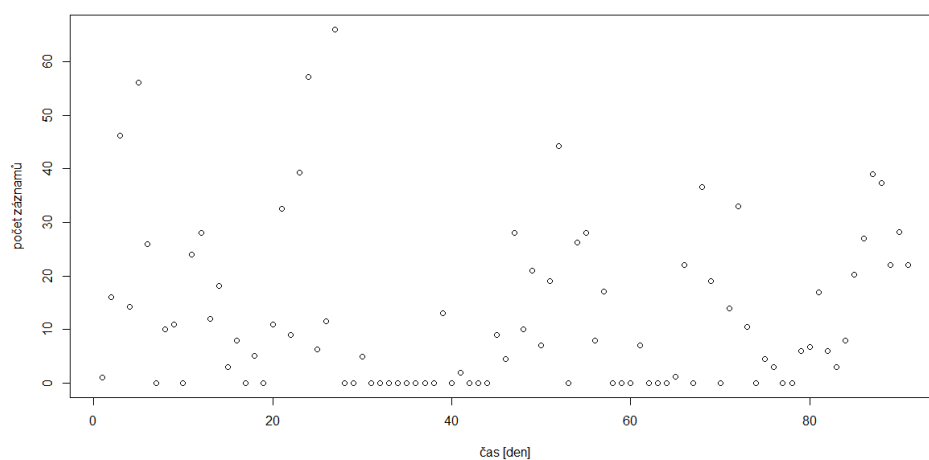
Graf 19. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.



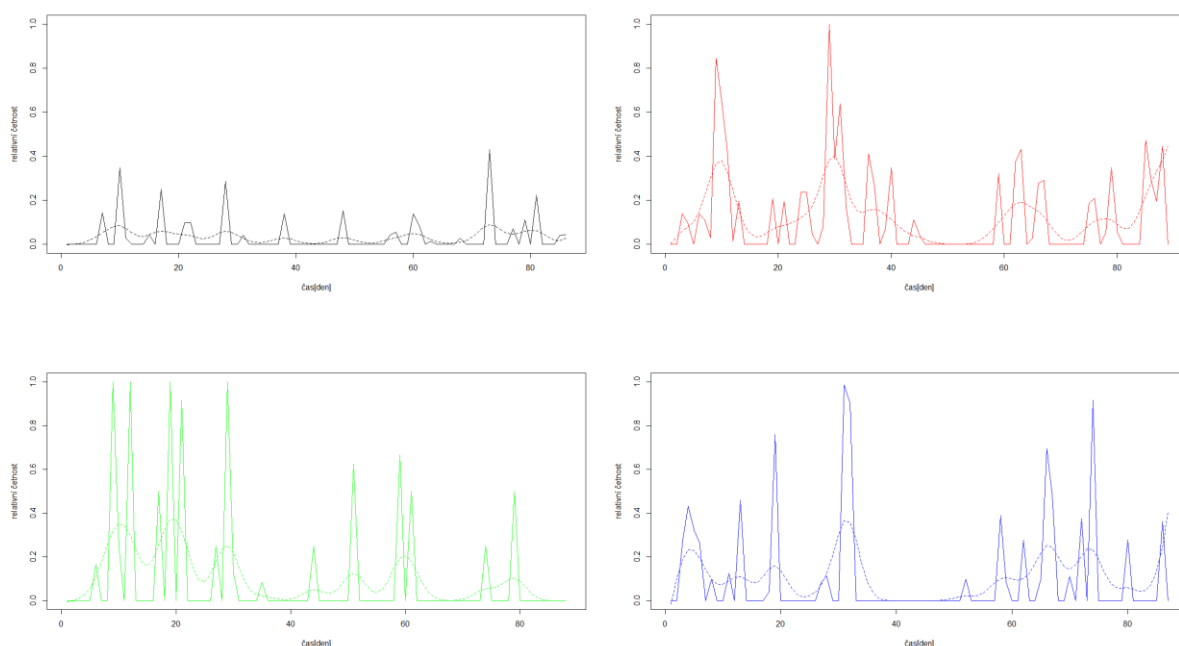
Graf 20. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.



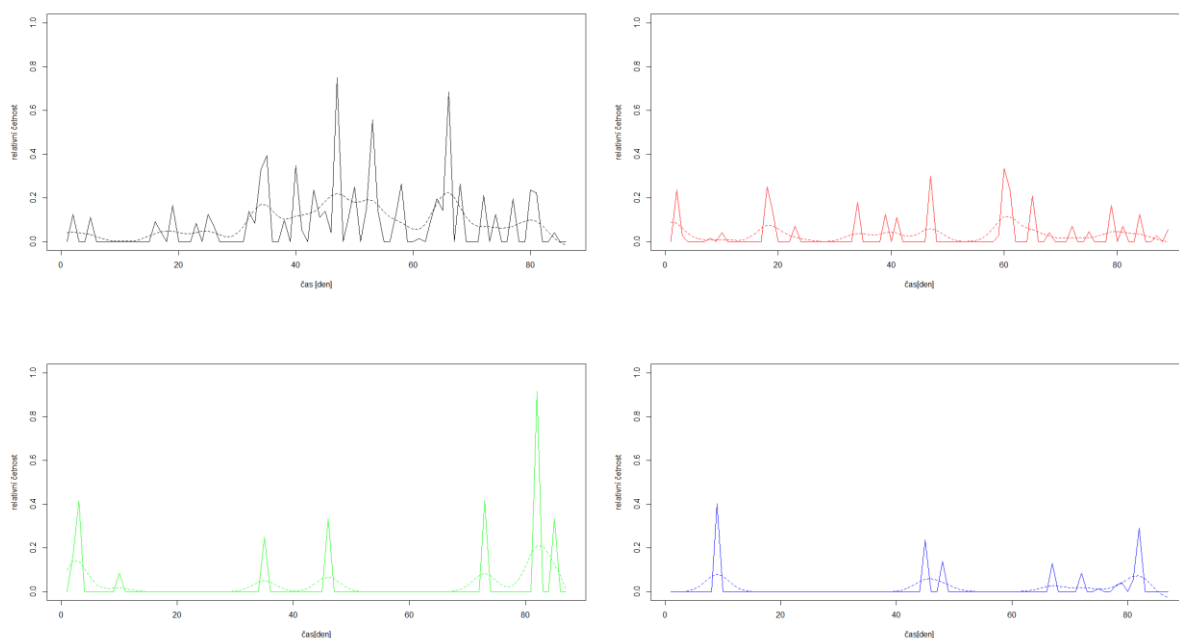
Graf 21. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 22. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 23. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 24. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchytku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů. U měřeného období č. 5 a č. 6 nebylo provedeno porovnání dat z CGM a kontrolních měření glukometrem, z důvodu nepřítomnosti hodnot kalibrace.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejčastěji zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 12:00 do 18:00 a v období od 18:00 do 24:00. Nízké hodnoty glykemie se vyskytují nejvíce v období od 6:00 do 12:00. V ostatních časových intervalech je přítomnost hyperglykemie či hypoglykemie ojedinělá. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

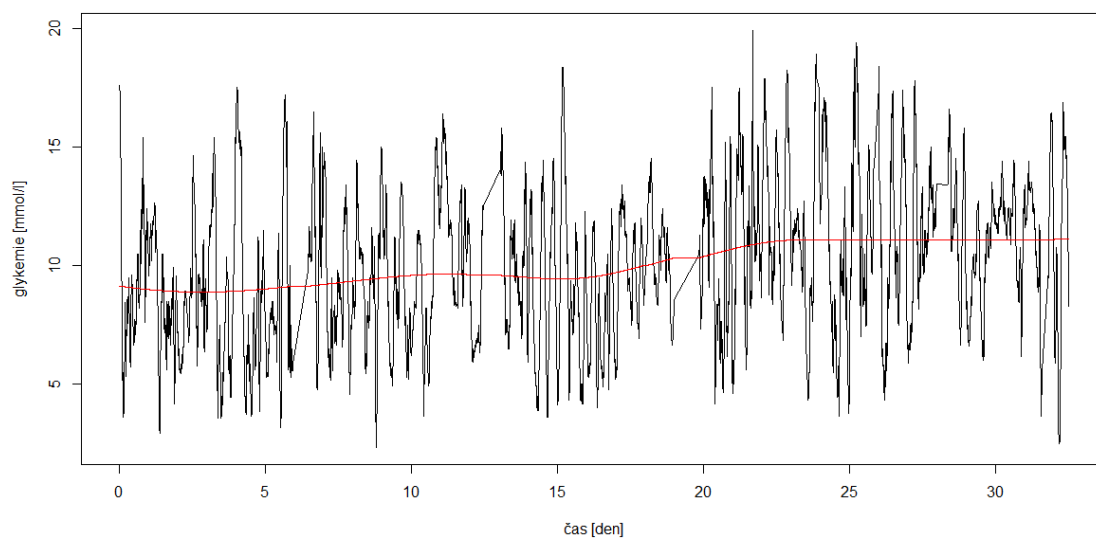
Výsledky zbylých osmi období jsou totožné s prvním obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Časové období s vyšším výskytem hyperglykemií a hypoglykemií jsou stejná.

Respondent č. 3

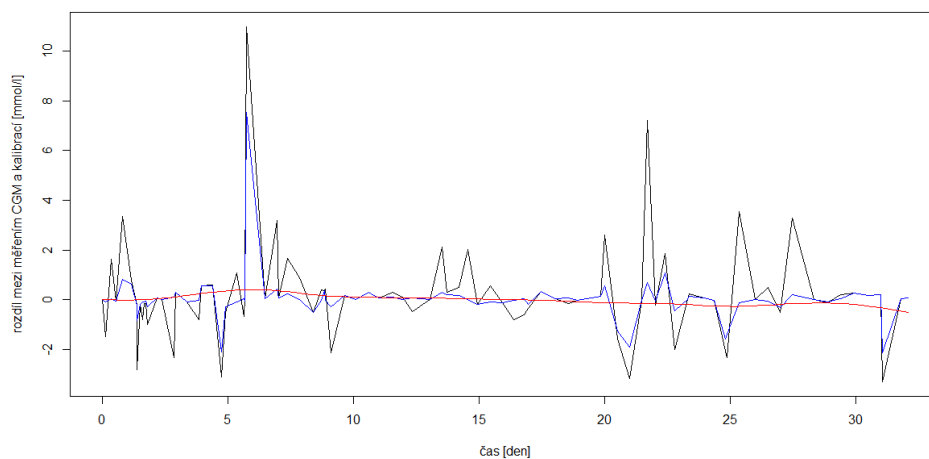
Data z CGM byly získány v pěti měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 3x během měřených období.

Tabulka 8. Respondent č. 3 – vstupní informace.

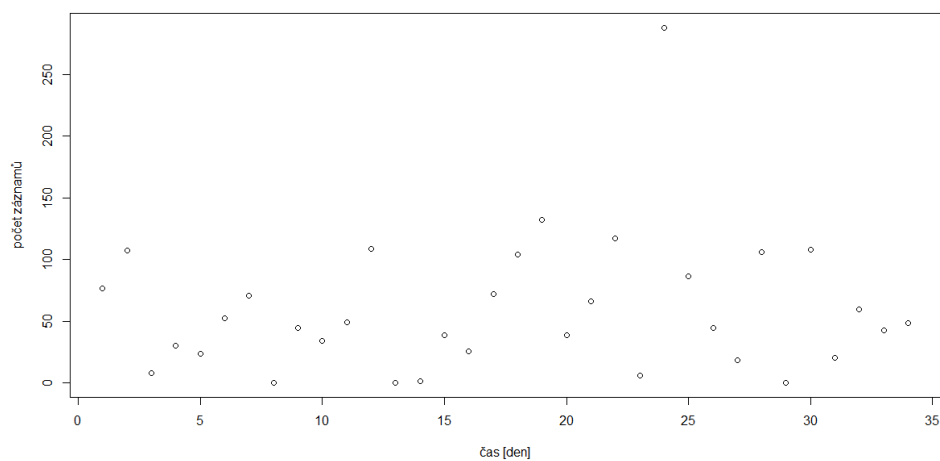
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	31. 01. 2013–09. 02. 2013	59 mmol/mol
č. 2	21. 04. 2013–28. 04. 2013	57 mmol/mol
č. 3	16. 05. 2013–30. 05. 2013	
č. 4	01. 06. 2013–06. 06. 2013	
č. 5	03. 09. 2013–06. 10. 2013	59 mmol/mol



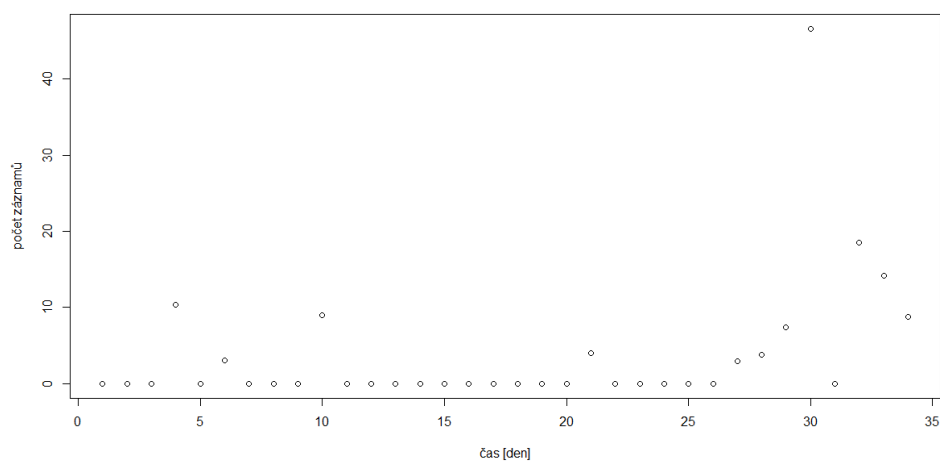
Graf 25. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 5.



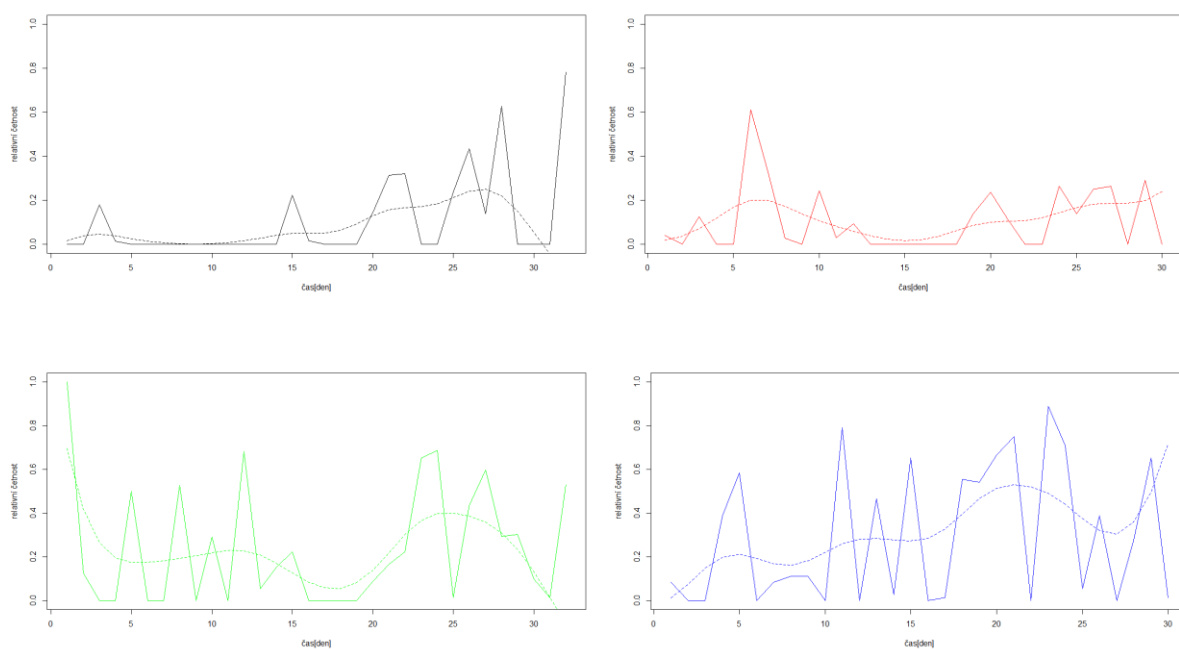
Graf 26. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 5.



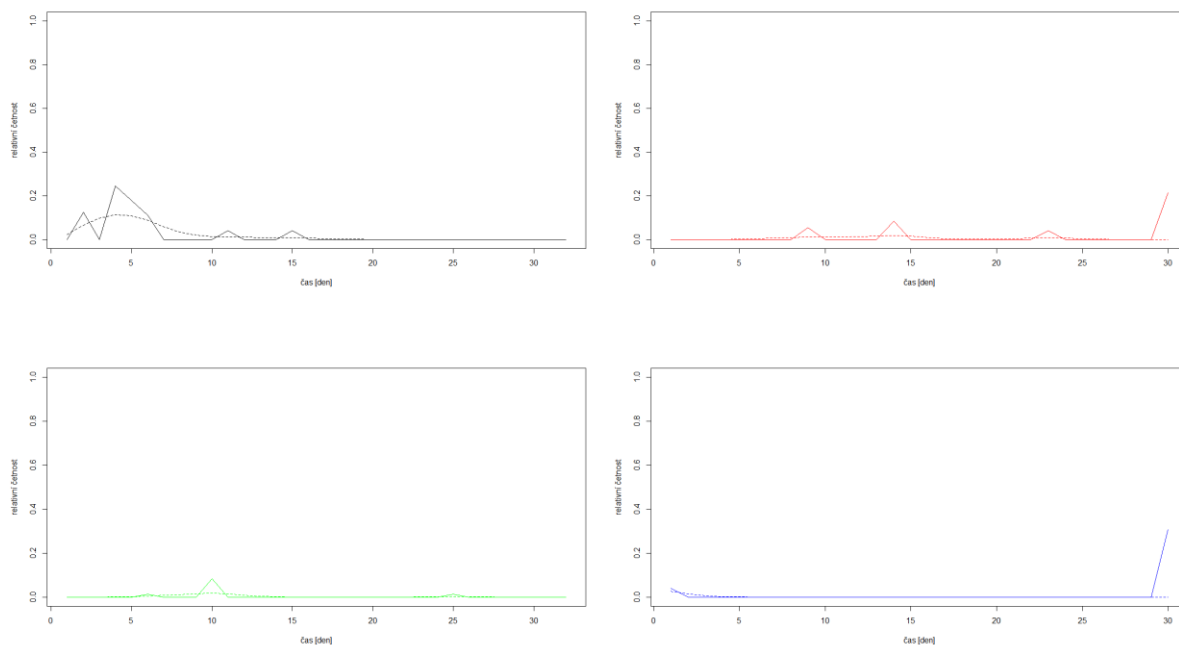
Graf 27. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 5.



Graf 28. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 5.



Graf 29. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 5. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 30. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 5. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchytku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založena na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů. U měřeného období č. 1 a č. 4 nebylo provedeno porovnání dat z CGM a kontrolních měření glukometrem, z důvodu nepřítomnosti hodnot kalibrace.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejčastěji zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 18:00 do 24:00. V měřených obdobích č. 1 až č. 4 se přítomnost hypoglykemie objevuje nejvíce v období od 12:00 do 18:00. V měřeném období č. 5 je výskyt ojedinělý. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období č. 1 až č. 4. klesající trend. Po dvou měsíční odmlce, kdy měření CGM neprobíhalo, došlo k negativnímu navýšení hodnot HbA1c

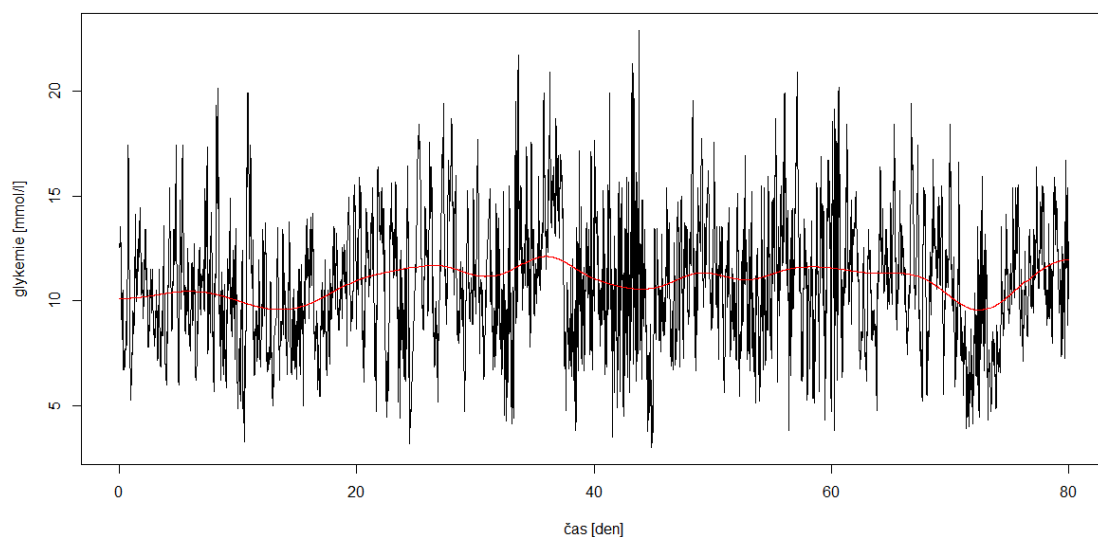
Výsledky zbylých čtyř období jsou totožné s pátým obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™.

Respondent č. 4

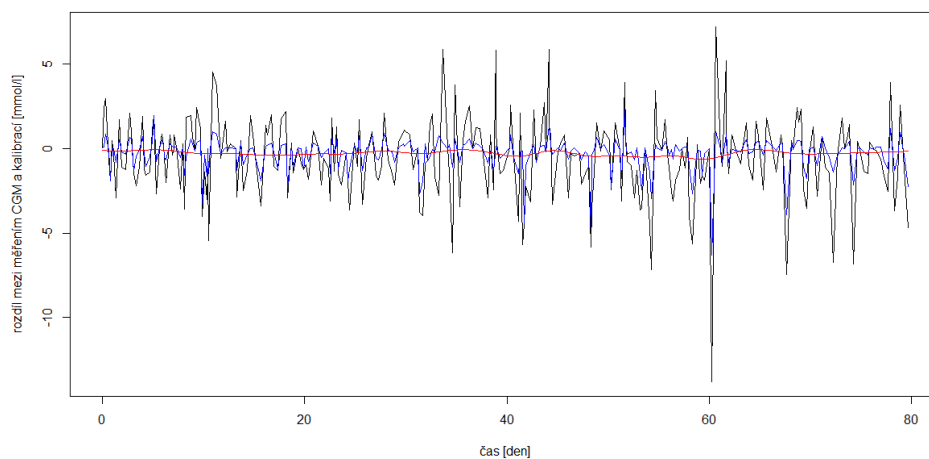
Data z CGM byly získány ve třech měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán před zahájením prvního měřeného období, druhý vzorek byl odebrán v průběhu používání senzoru Enlite™ a třetí odběr byl proveden po ukončení používání.

Tabulka 9. Respondent č. 4 – vstupní informace.

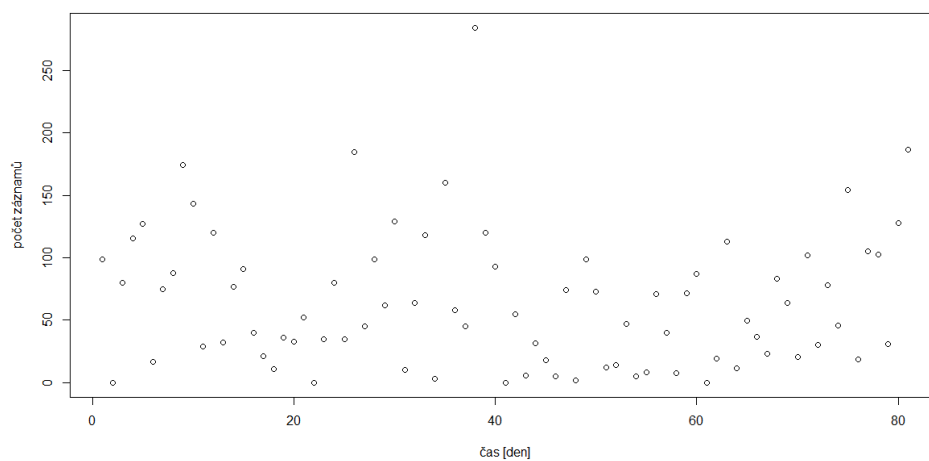
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	29. 03. 2013–18. 06. 2013	60 mmol/mol
č. 2	18. 07. 2013–08. 10. 2013	58 mmol/mol
č. 3	14. 11. 2013–02. 02. 2014	56 mmol/mol



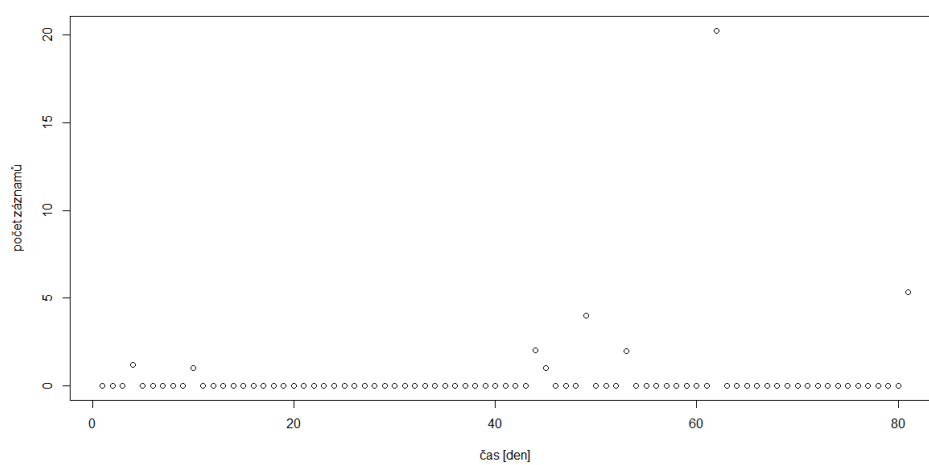
Graf 31. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 3.



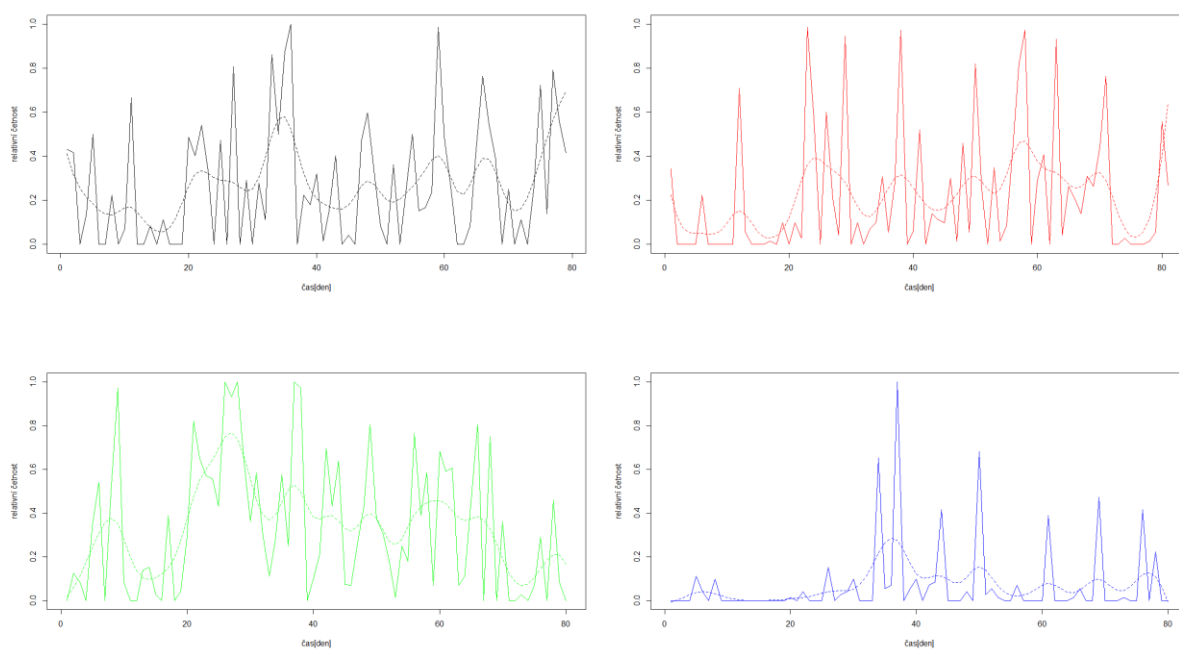
Graf 32. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 3.



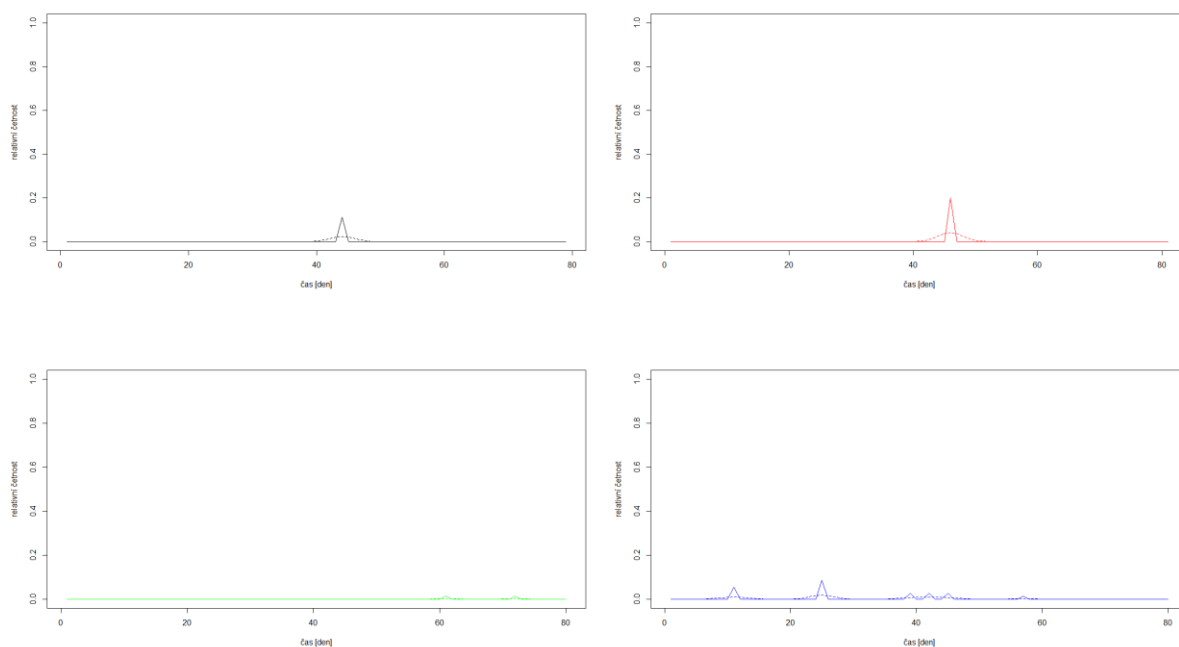
Graf 33. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 3.



Graf 34. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 3.



Graf 35. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 36. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchytku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejméně zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 0:00 do 6:00, v ostatních časových intervalech je velmi zvýšený výskyt hyperglykemie. Naopak výskyt hypoglykemie zcela chybí nebo je velmi výjimečný. V měřených obdobích č. 1 a č. 2 se naopak přítomnost hypoglykemie objevuje nejvíce v období od 12:00 do 24:00 a nejméně v období od 0:00 do 6:00. Výskyt hyperglykemie ve všech časových intervalech je velmi ojedinělý. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

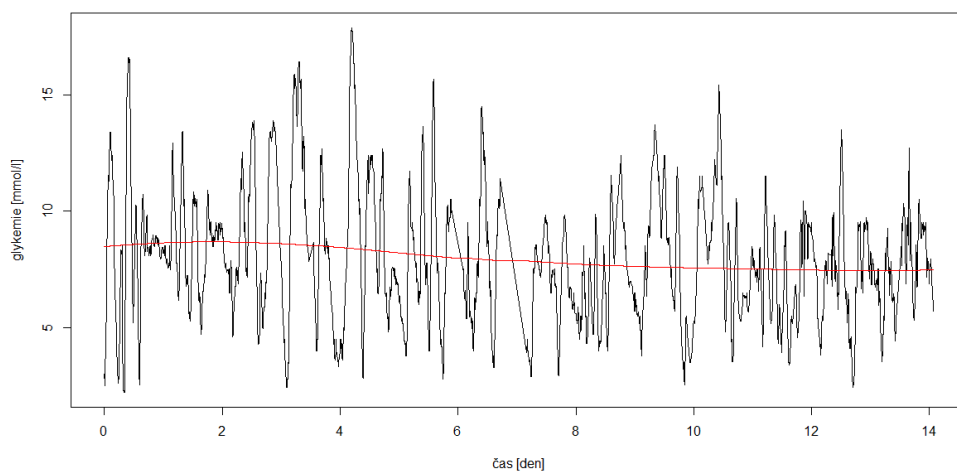
Výsledky zbylých dvou období jsou totožné s třetím obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™.

Respondent č. 5

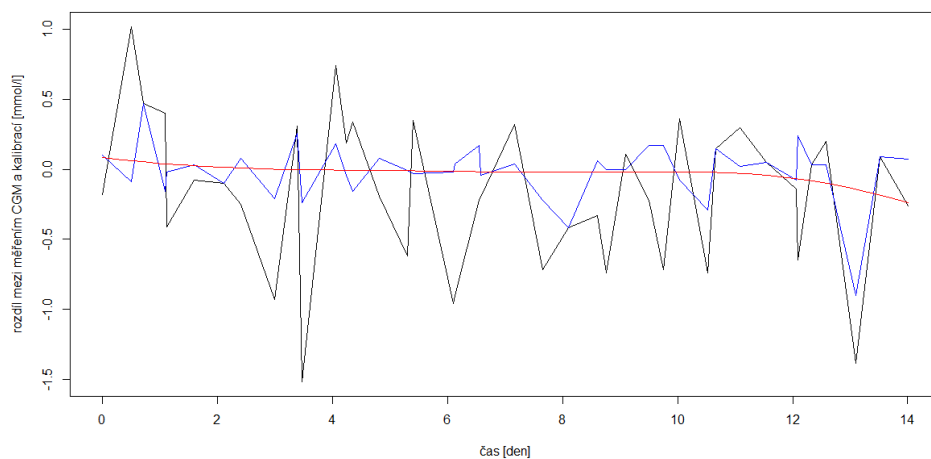
Data z CGM byly získány v jedenácti měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 3x během měřených období.

Tabulka 10. Respondent č. 5 – vstupní informace.

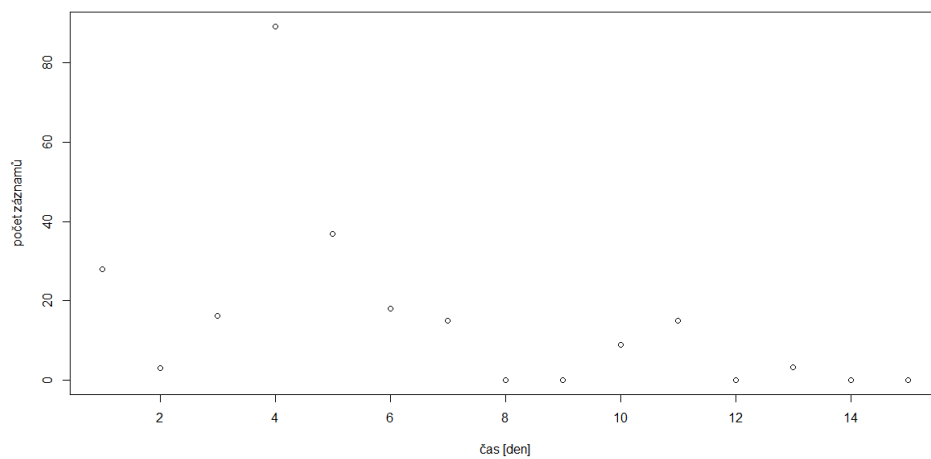
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	12. 01. 2013–20. 01. 2013	67 mmol/mol
č. 2	31. 01. 2013–07. 02. 2013	
č. 3	23. 02. 2013–02. 03. 2013	
č. 4	08. 03. 2013–12. 03. 2013	
č. 5	03. 04. 2013–09. 04. 2013	
č. 6	29. 04. 2013–05. 05. 2013	65 mmol/mol
č. 7	14. 05. 2013–20. 05. 2013	
č. 8	31. 05. 2013–05. 06. 2013	
č. 9	15. 06. 2013–29. 06. 2013	
č. 10	05. 07. 2013–18. 07. 2013	64 mmol/mol
č. 11	29. 07. 2013–10. 08. 2013	



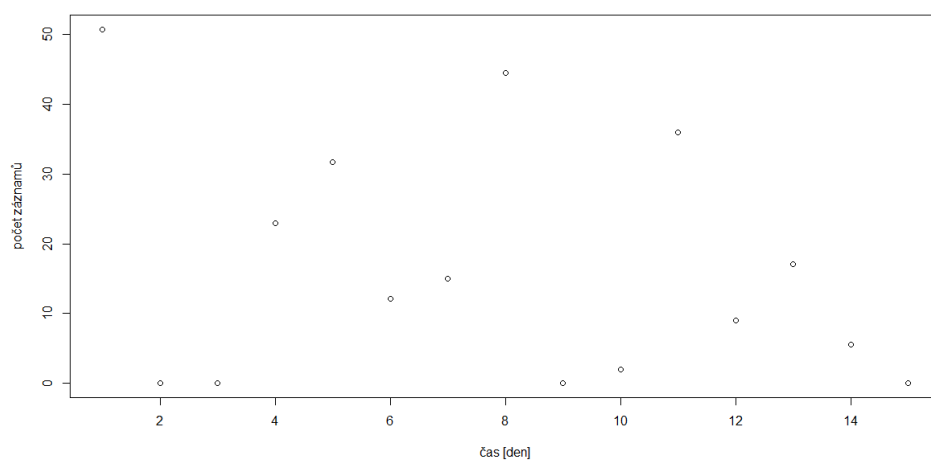
Graf 37. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 9.



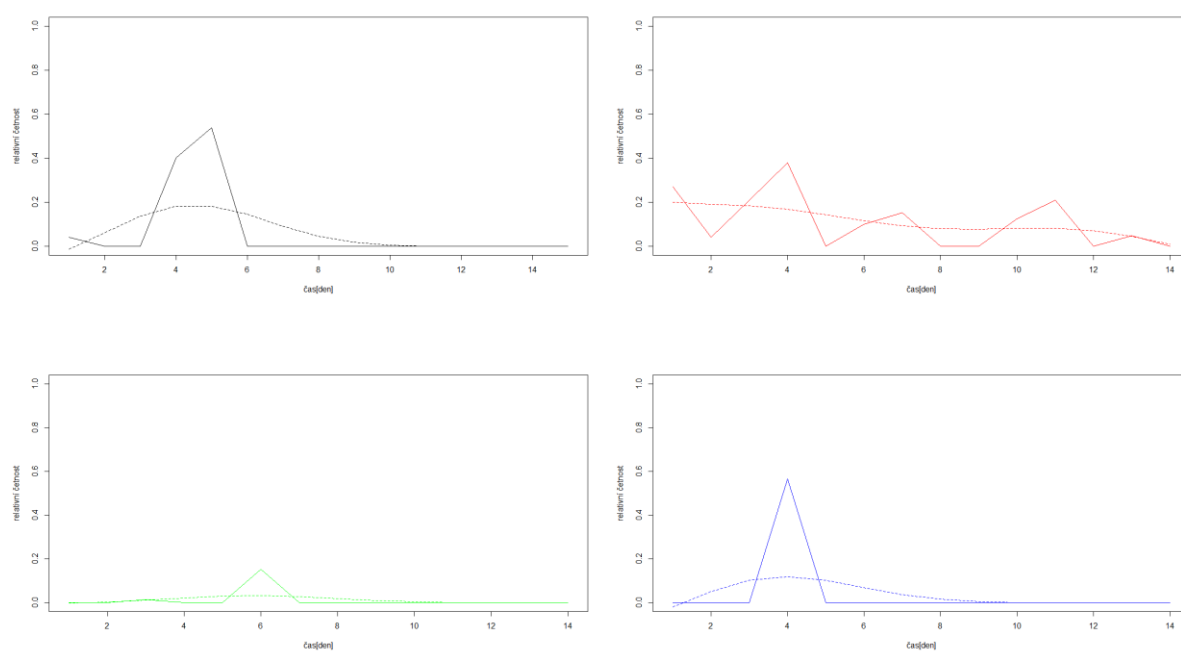
Graf 38. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 9.



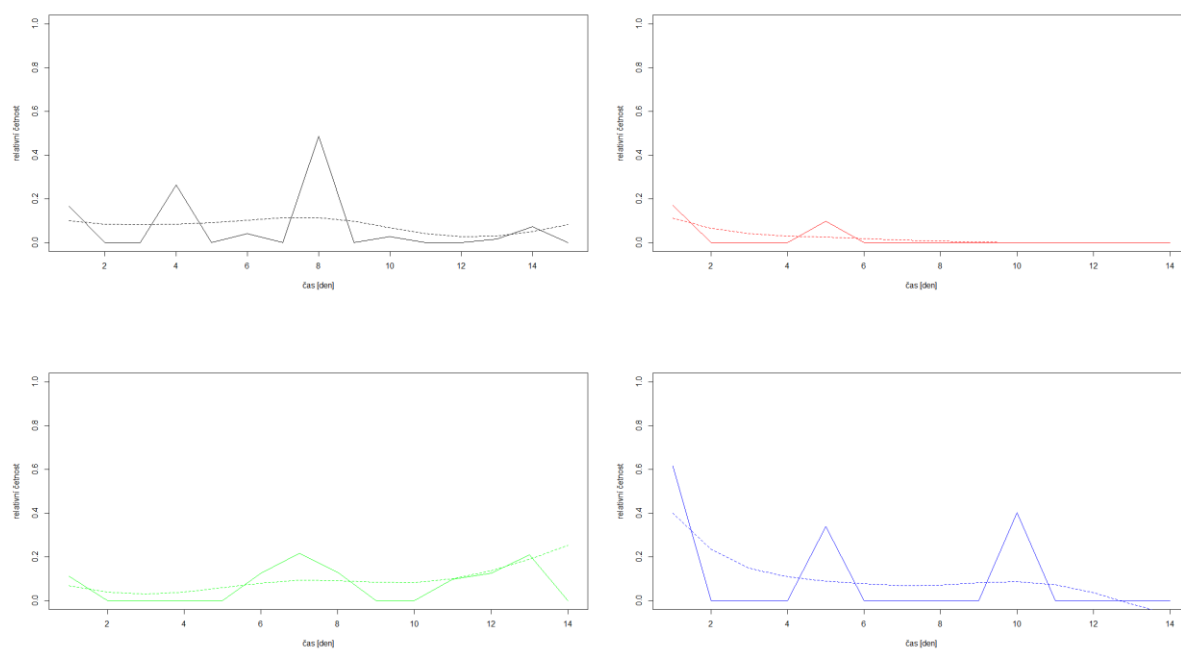
Graf 39. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 9.



Graf 40. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 9.



Graf 41. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 9. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 42. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 9. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchytku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejčastěji zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 12:00 do 18:00. Nízké hodnoty glykemie se vyskytují nejvíce v období od 0:00 do 6:00 a od 6:00 do 12:00. V ostatních časových intervalech je přítomnost hyperglykemie či hypoglykemie nahodila. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

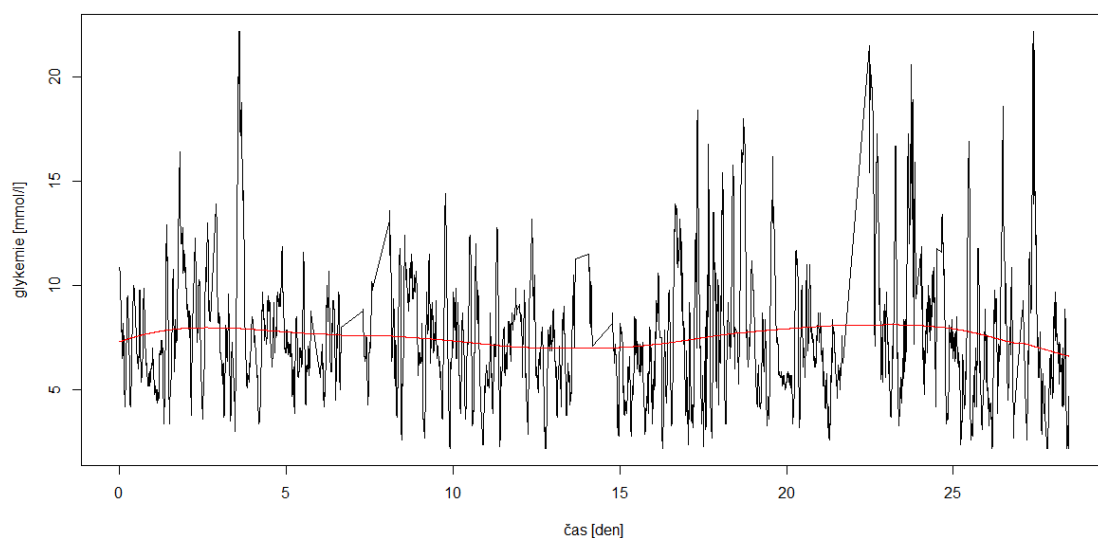
Výsledky zbylých deseti období jsou totožné s devátým obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Časové období s vyšším výskytem hyperglykemií a hypoglykemií jsou stejná.

Respondent č. 6

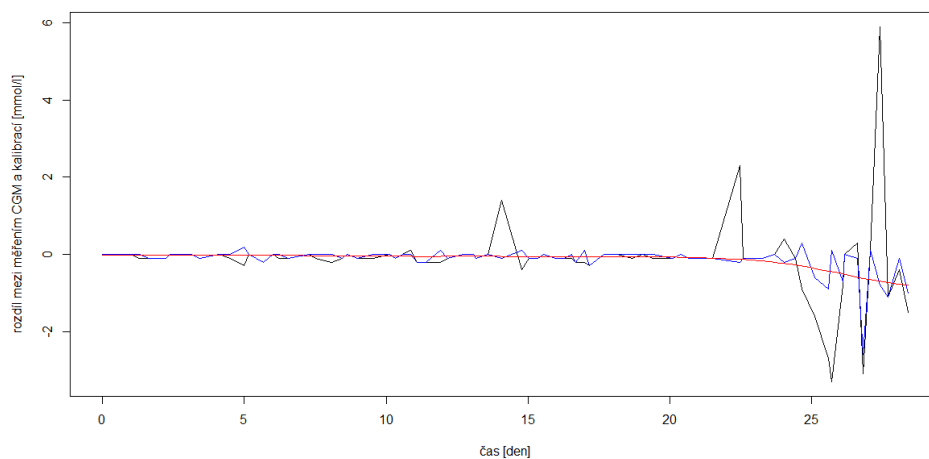
Data z CGM byly získány v deseti měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 3x během měřených období.

Tabulka 11. Respondent č. 6 – vstupní informace.

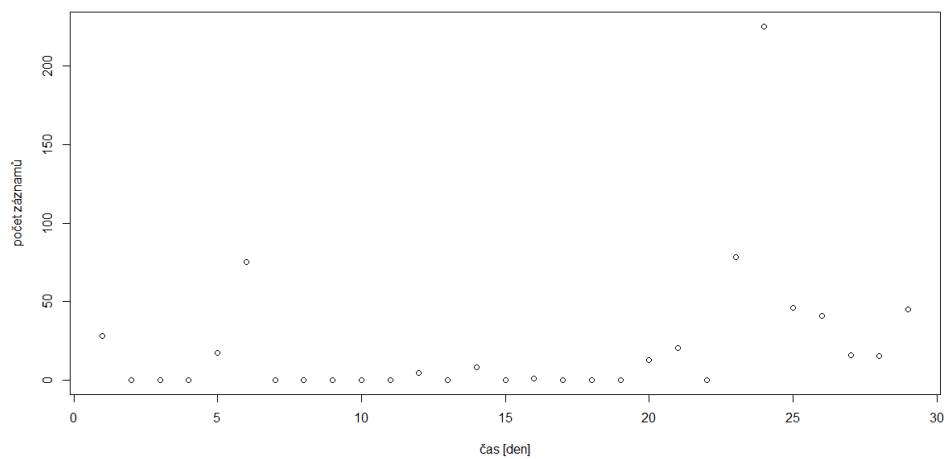
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	01. 05. 2013–14. 05. 2013	66 mmol/mol
č. 2	14. 06. 2013–23. 06. 2013	
č. 3	12. 11. 2013–10. 12. 2013	
č. 4	14. 12. 2013–20. 12. 2013	68 mmol/mol
č. 5	21. 12. 2013–27. 12. 2013	
č. 6	28. 12. 2013–08. 01. 2014	
č. 7	21. 01. 2014–23. 01. 2014	
č. 8	25. 01. 2014–02. 02. 2014	66 mmol/mol
č. 9	06. 02. 2014–16. 02. 2014	
č. 10	21. 02. 2014–26. 02. 2014	



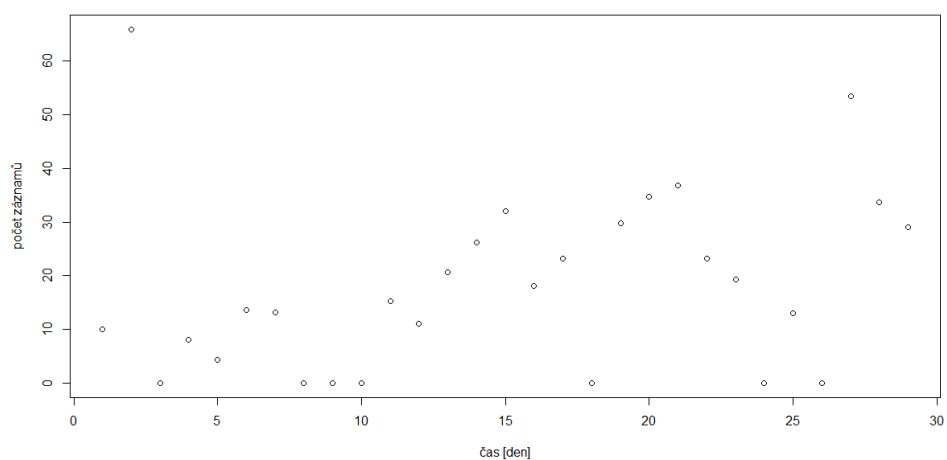
Graf 43. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 3.



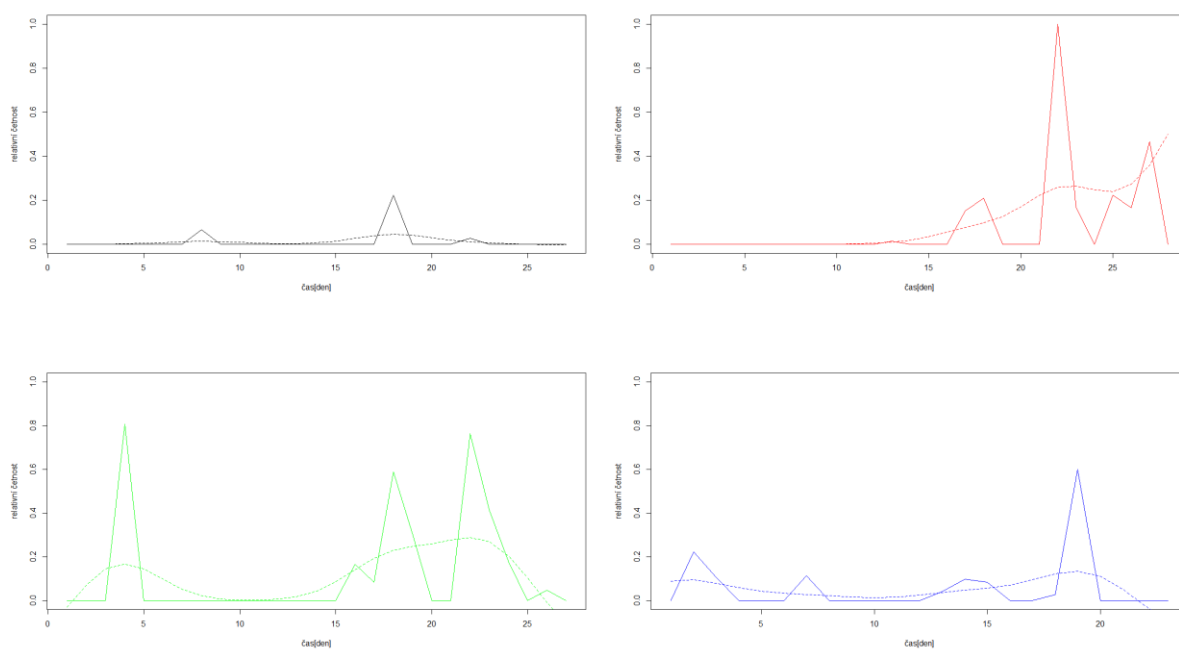
Graf 44. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 3.



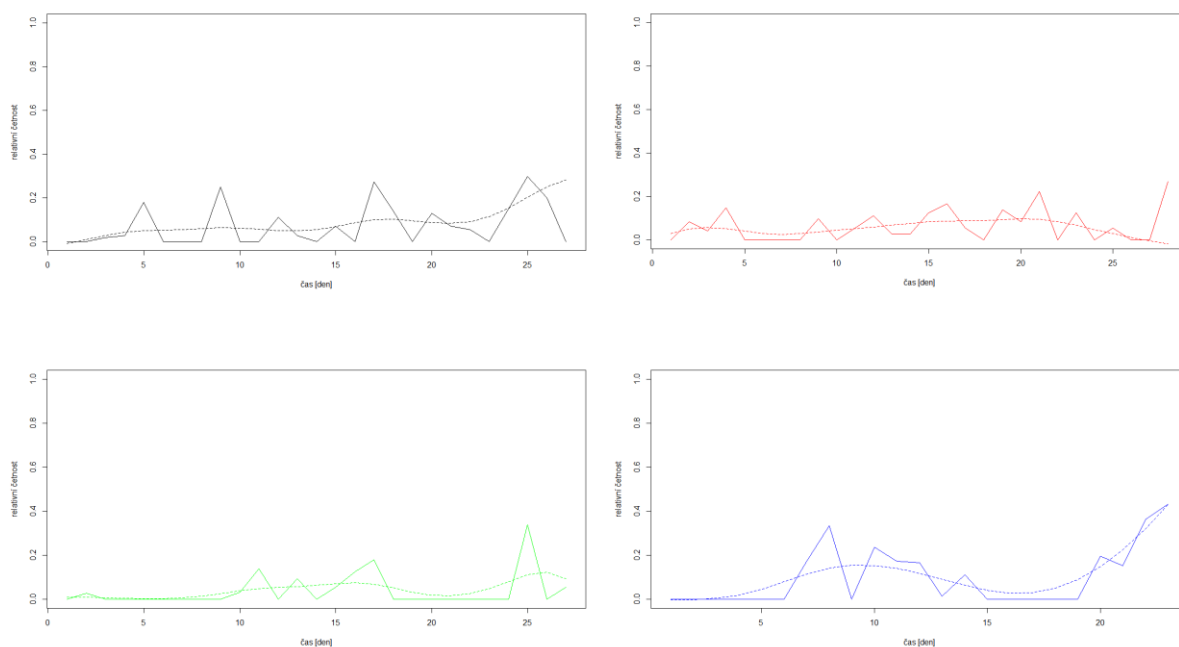
Graf 45. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 3.



Graf 46. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 3.



Graf 47. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 48. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 3. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchylku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejčastěji zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 12:00 do 18:00 a od 18:00 do 24:00. Hodnoty hypoglykemie se vyskytují ve všech časových obdobích. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend. V průběhu přerušení měření po dobu 5 měsíců, hodnota HbA1c měla vzrůstající trend. V následujících obdobích, kdy opět začalo probíhat měření, hodnota HbA1c získala klesající trend.

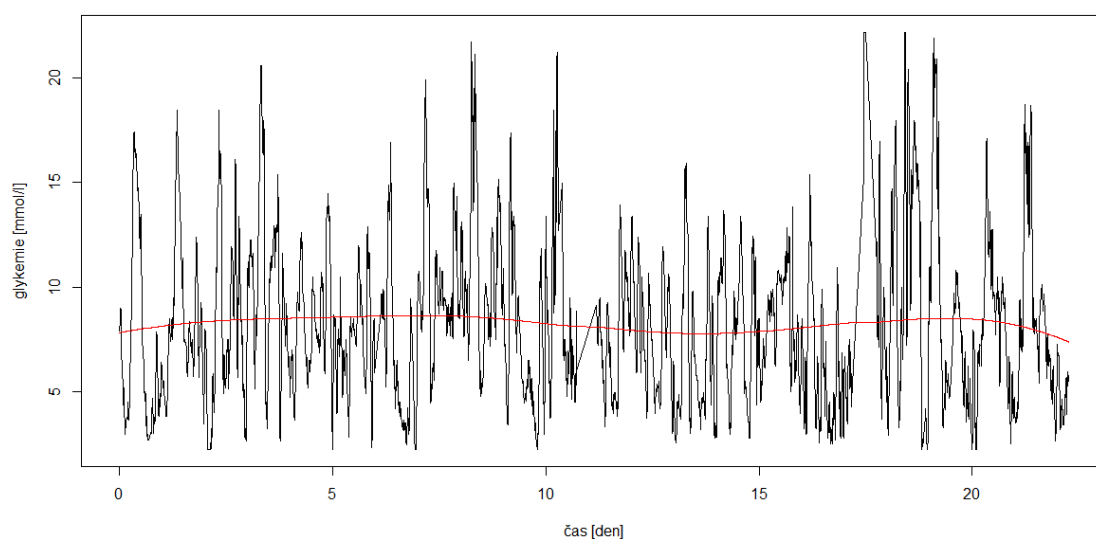
Výsledky zbylých devíti období jsou totožné se třetím obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Časové období s vyšším výskytem hyperglykemií a hypoglykemií jsou stejná.

Respondent č. 7

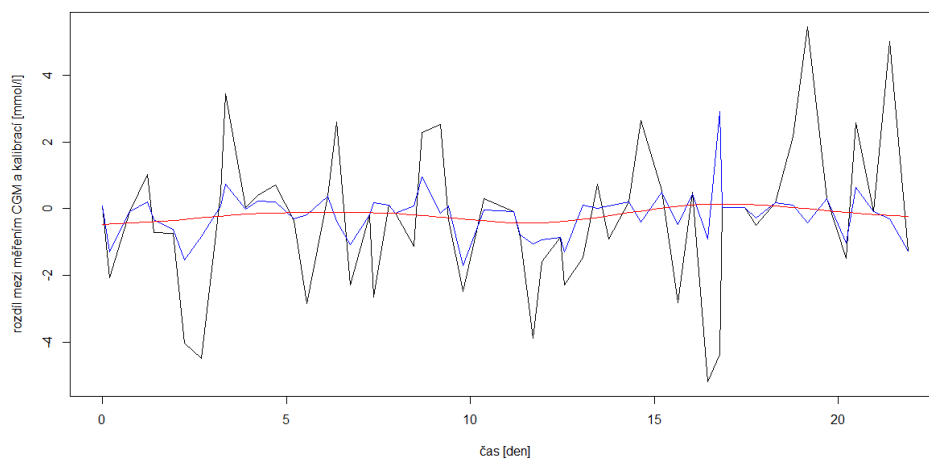
Data z CGM byly získány ve čtyřech měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 2x během měřených období.

Tabulka 12. Respondent č. 7 – vstupní informace.

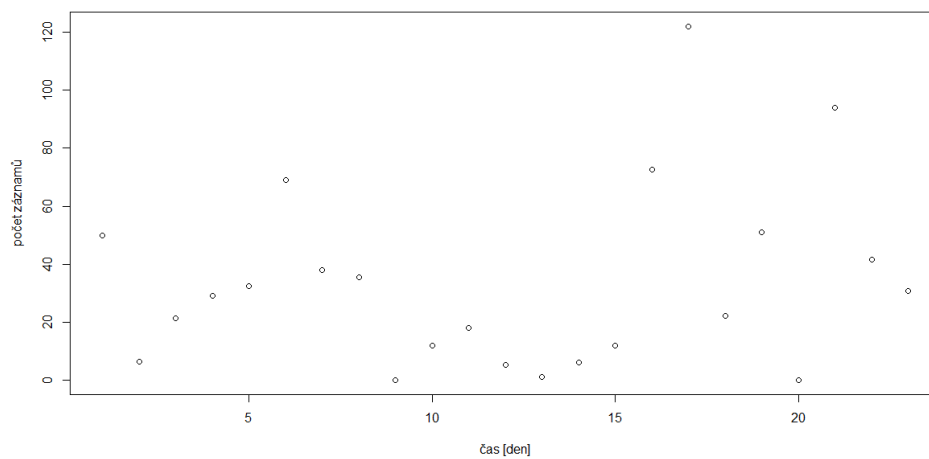
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	07. 12. 2013–29. 12. 2013	59 mmol/mol
č. 2	13. 01. 2014–21. 01. 2014	58 mmol/mol
č. 3	26. 01. 2014–03. 02. 2014	
č. 4	17. 02. 2014–23. 02. 2014	



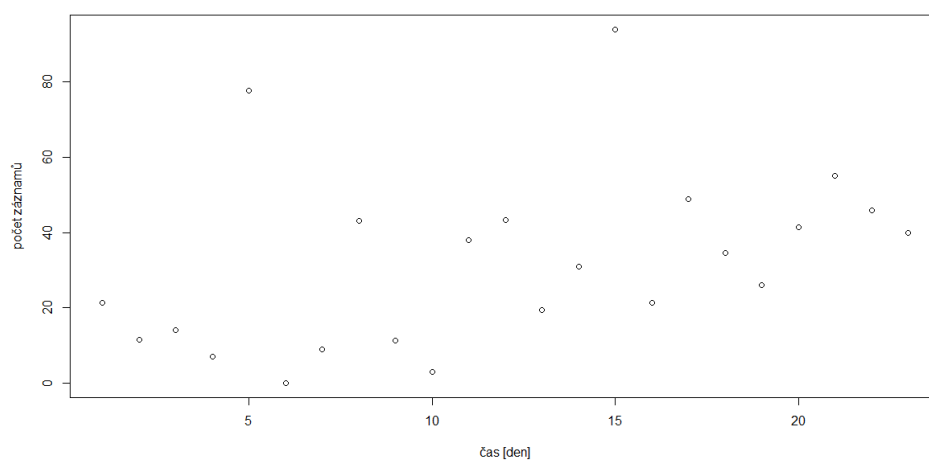
Graf 49. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.



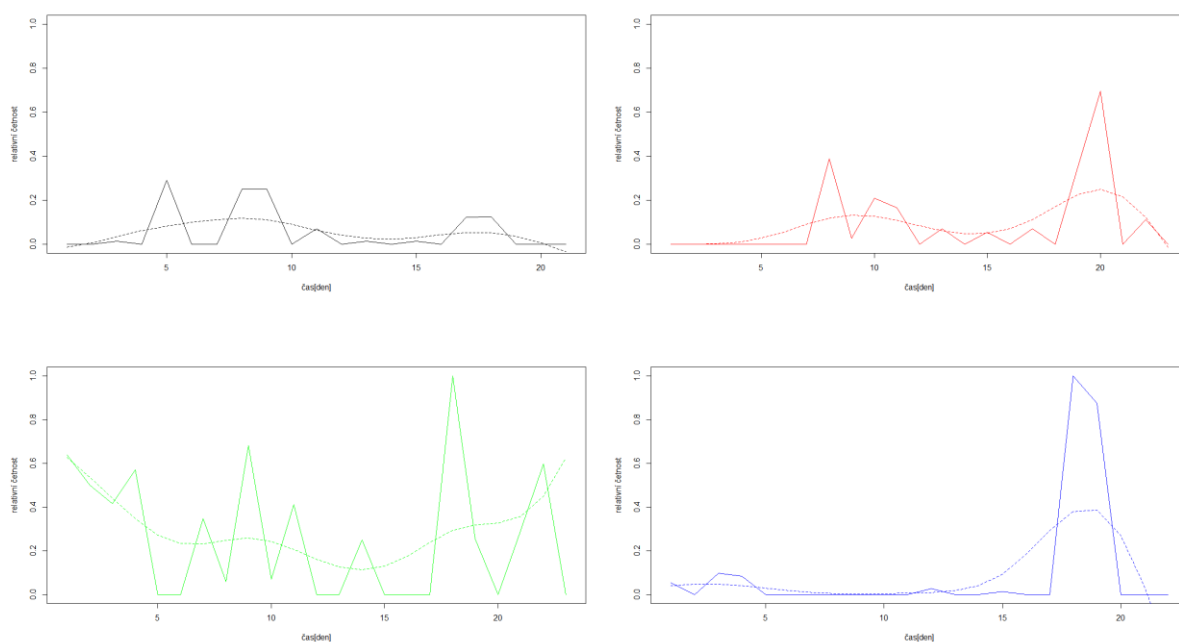
Graf 50. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.



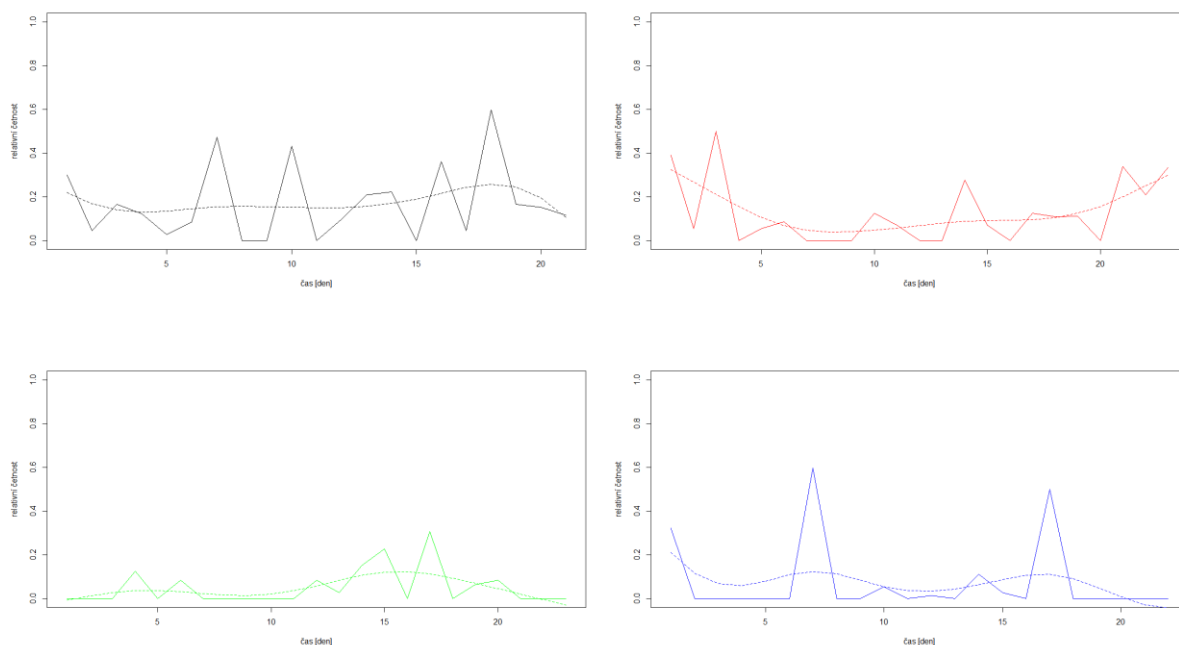
Graf 51. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 52. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 53. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 54. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchylku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejčastěji zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 12:00 do 18:00 a v období od 18:00 do 24:00. Nízké hodnoty glykemie se vyskytují nejvíce v období od 6:00 do 12:00. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

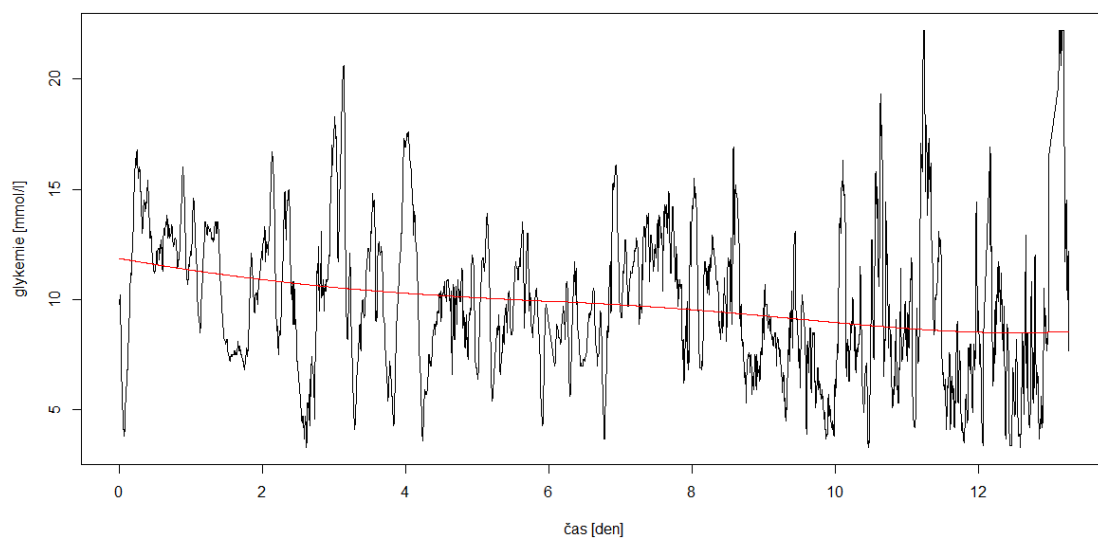
Výsledky zbylých tří období jsou totožné s prvním obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Časové období s vyšším výskytem hyperglykemií a hypoglykemií jsou stejná.

Respondent č. 8

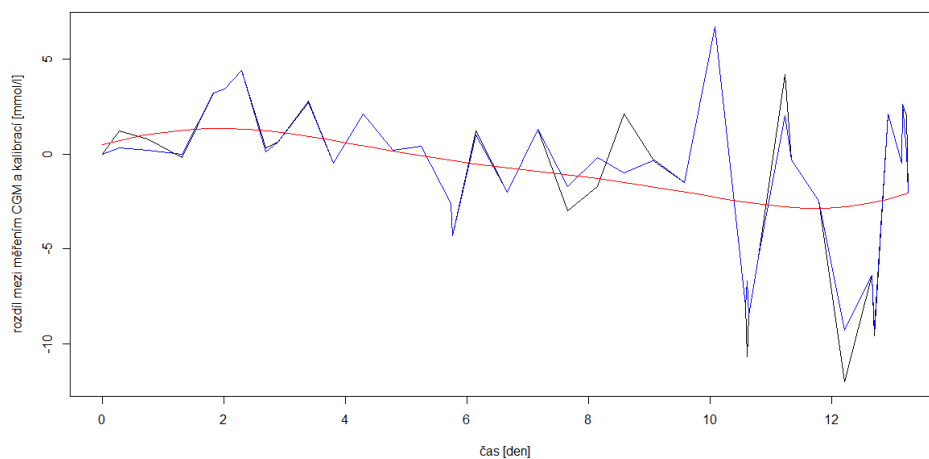
Data z CGM byly získány ve třech měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 3x během měřených období.

Tabulka 13. Respondent č. 8 – vstupní informace.

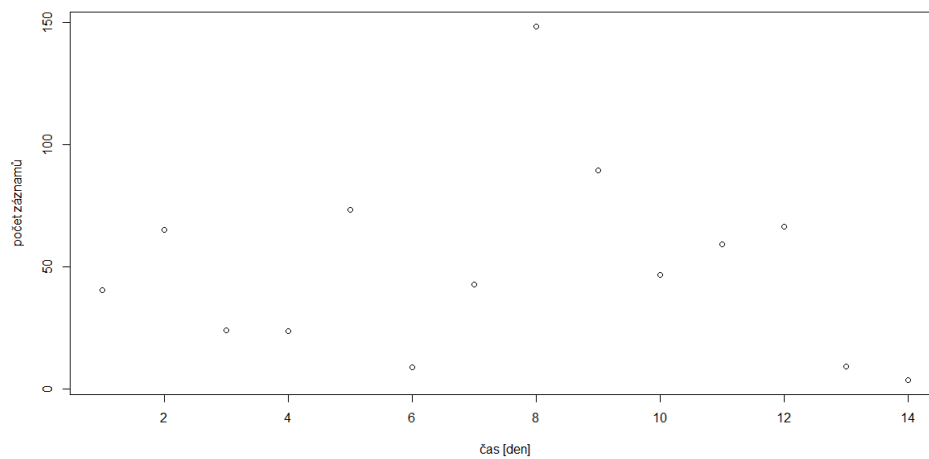
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	03. 05. 2013–16. 05. 2013	79 mmol/mol
č. 2	21. 06. 2013–07. 07. 2013	76 mmol/mol
č. 3	20. 12. 2013–05. 01. 2014	77 mmol/mol



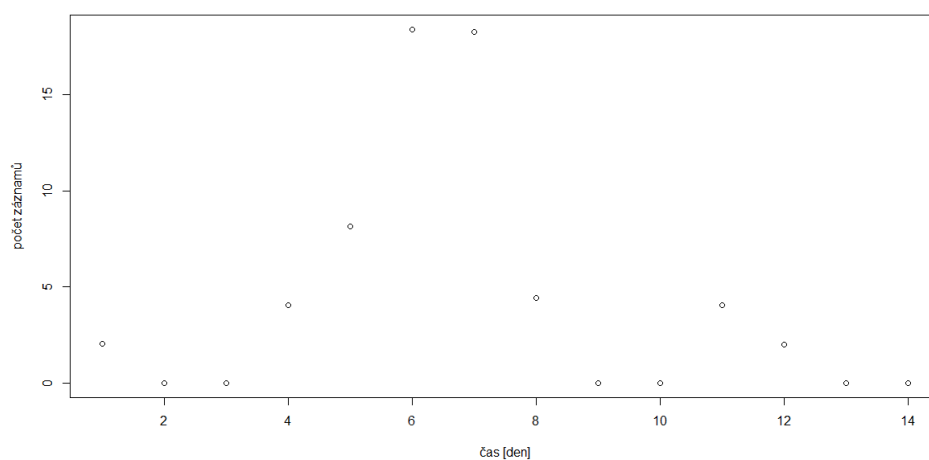
Graf 55. Průběh glykémie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.



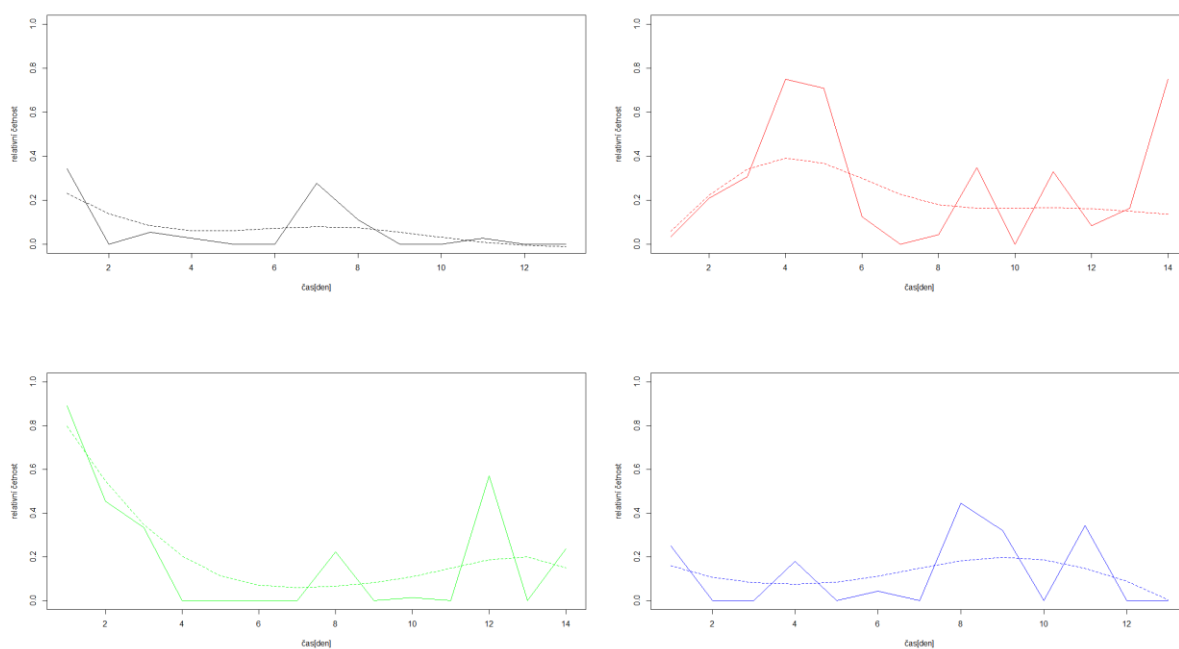
Graf 56. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.



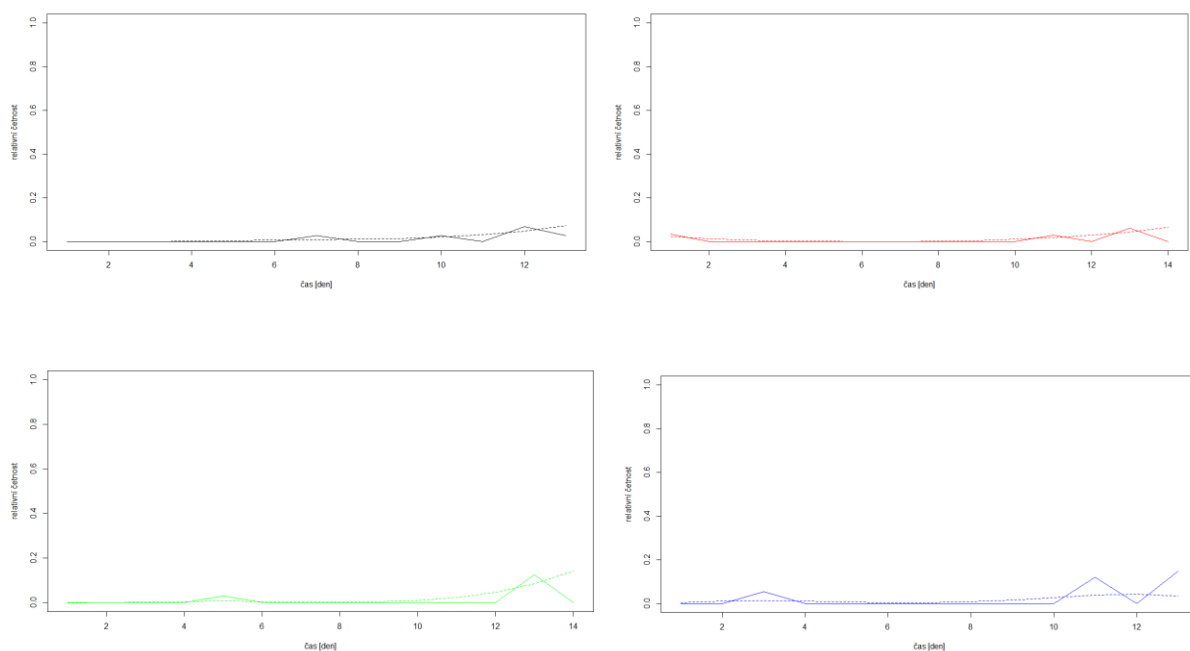
Graf 57. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 58. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 59. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 60. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchytku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejvíce zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 12:00 do 24:00. Výskyt hypoglykemie ve všech časových intervalech je velmi ojedinělý. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend. Avšak v průběhu přerušení měření po dobu 5 měsíců, hodnota HbA1c měla vzrůstající trend.

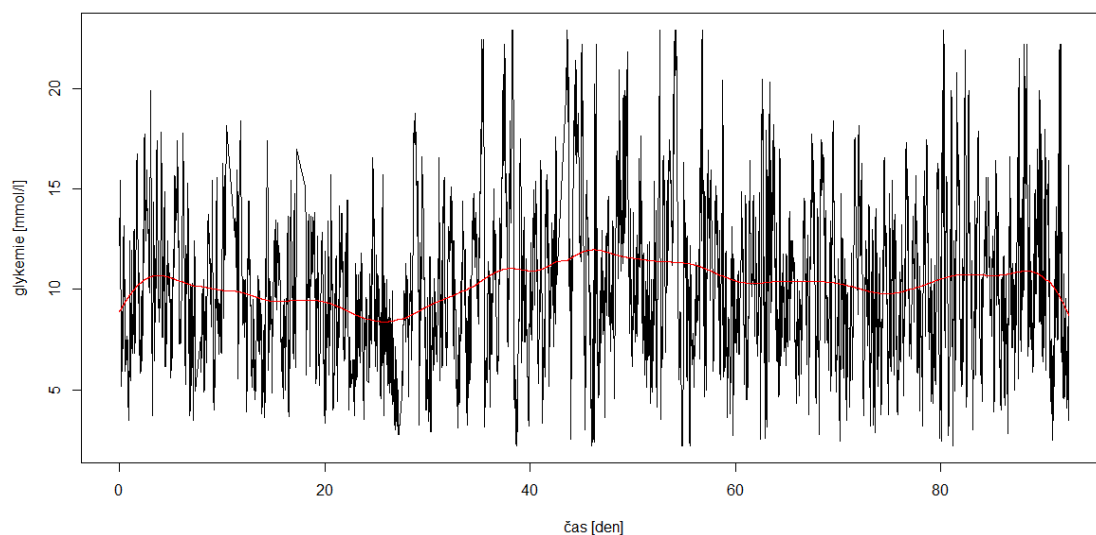
Výsledky zbylých dvou období jsou totožné s prvním obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Časové období s vyšším výskytem hyperglykemií a hypoglykemií jsou stejná.

Respondent č. 9

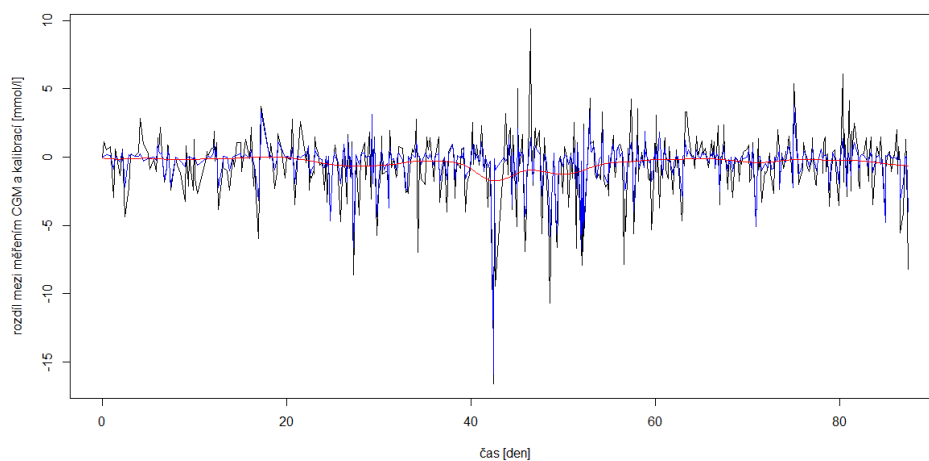
Data z CGM byly získány ve dvou měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán před zahájením prvního měřeného období a druhý vzorek byl odebrán po ukončení používání.

Tabulka 14. Respondent č. 9 – vstupní informace.

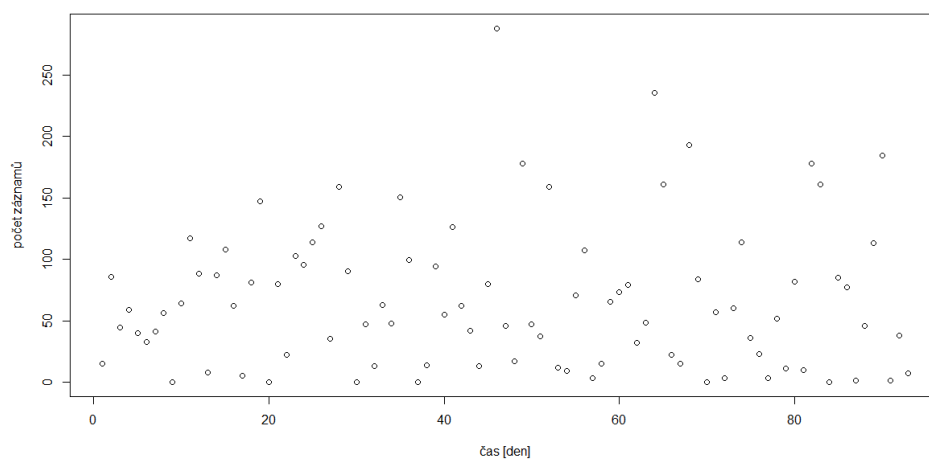
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	10. 08. 2013–10. 11. 2013	45 mmol/mol
č. 2	27. 12. 2013–03. 03. 2014	43 mmol/mol



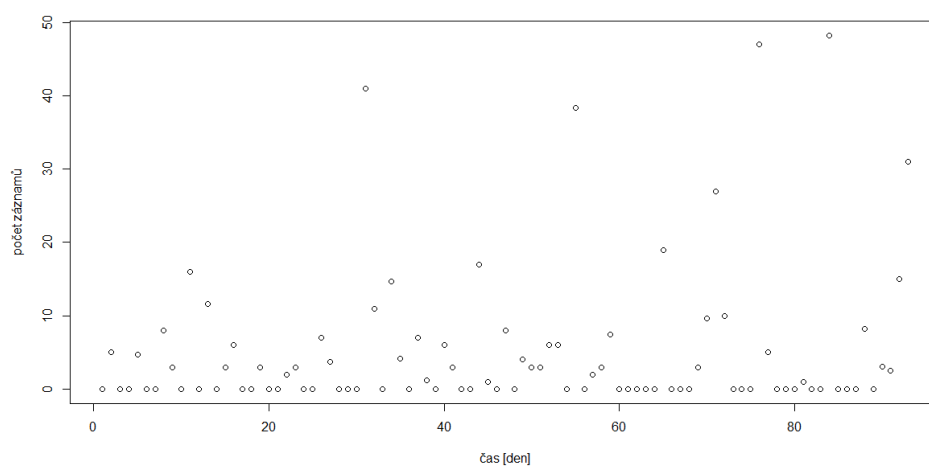
Graf 61. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.



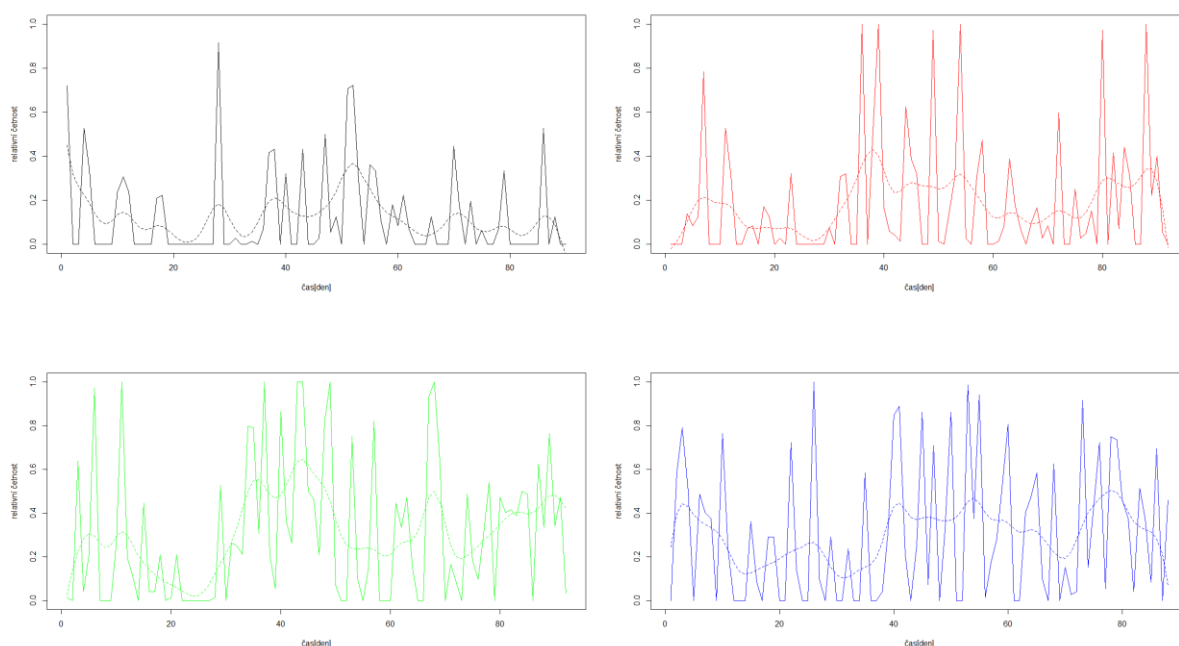
Graf 62. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.



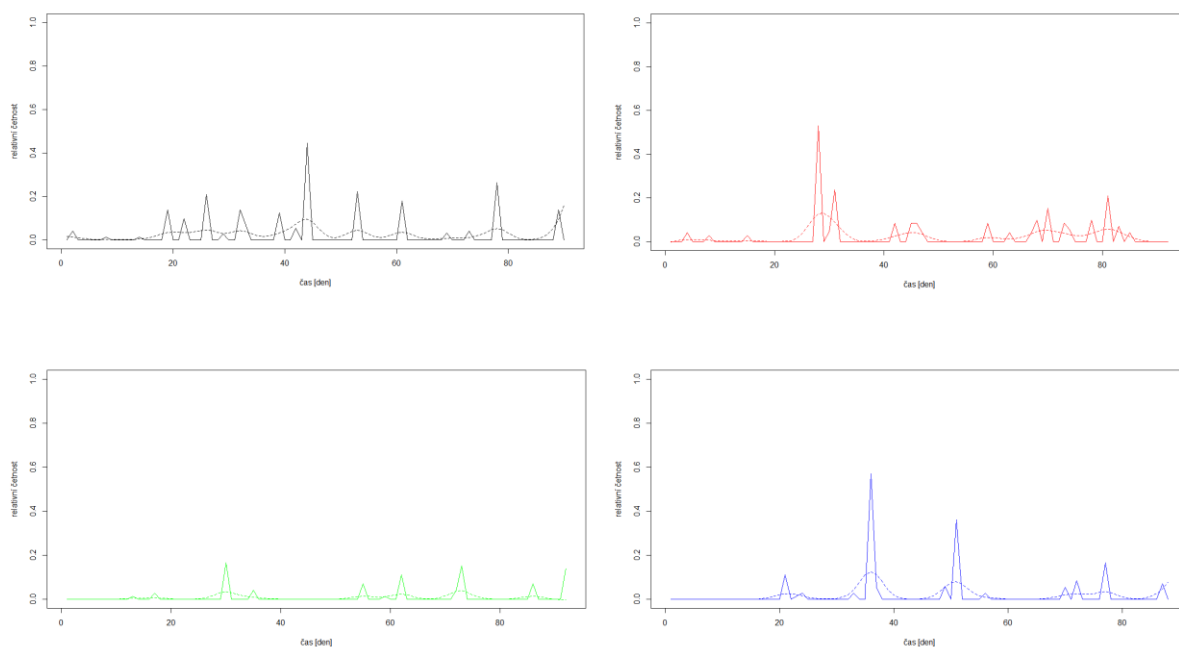
Graf 63. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 64. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 65. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 66. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchylku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má zvýšené hodnoty glykemie v průběhu celého dne. Nejmenší výskyt hyperglykemií je v období od 6:00 do 12:00. Naopak výskyt hypoglykemie je ve všech časových intervalech méně častý. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

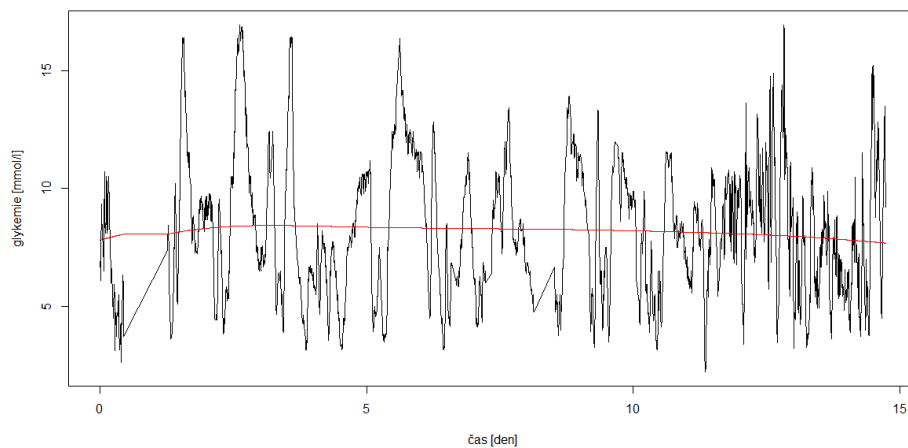
Výsledky druhého období jsou totožné s prvním obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Výskyt hyperglykemie je přítomný ve všech časových obdobích a výskyt hypoglykemie je ojedinělý.

Respondent č. 10

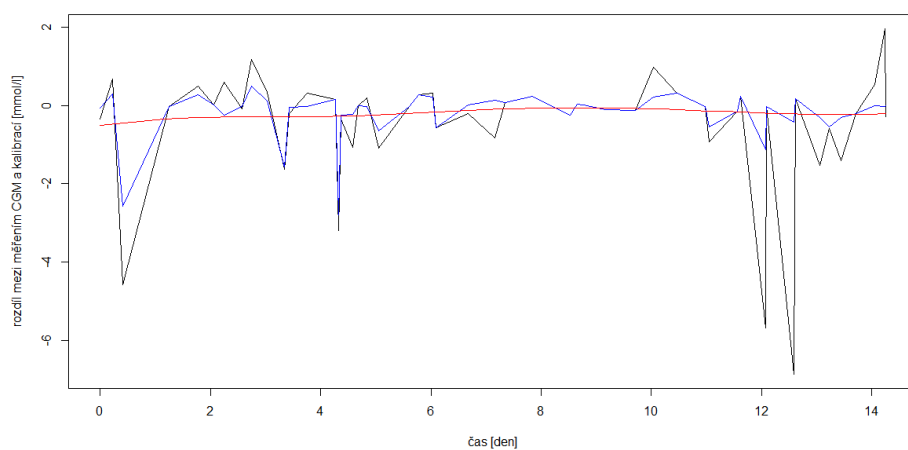
Data z CGM byly získány v šestnácti měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán 3x během měřených období.

Tabulka 15. Respondent č. 10 – vstupní informace.

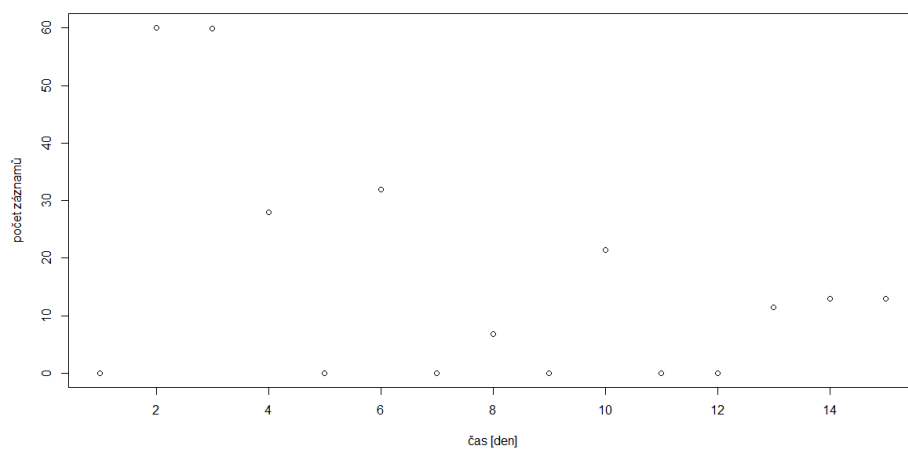
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	12. 02. 2013–22. 02. 2013	51 mmol/mol
č. 2	23. 02. 2013–09. 04. 2013	
č. 3	13. 04. 2013–19. 04. 2013	
č. 4	25. 04. 2013–02. 05. 2013	
č. 5	14. 05. 2013–19. 05. 2013	
č. 6	03. 06. 2013–15. 06. 2013	
č. 7	08. 09. 2013–16. 09. 2013	47 mmol/mol
č. 8	21. 09. 2013–30. 09. 2013	
č. 9	10. 10. 2013–27. 10. 2013	
č. 10	29. 10. 2013–09. 11. 2013	
č. 11	21. 11. 2013–04. 12. 2013	
č. 12	05. 12. 2013–17. 12. 2013	
č. 13	20. 12. 2013–31. 12. 2013	47 mmol/mol
č. 14	02. 01. 2014–08. 01. 2014	
č. 15	10. 01. 2014–24. 01. 2014	
č. 16	30. 01. 2014–09. 02. 2014	



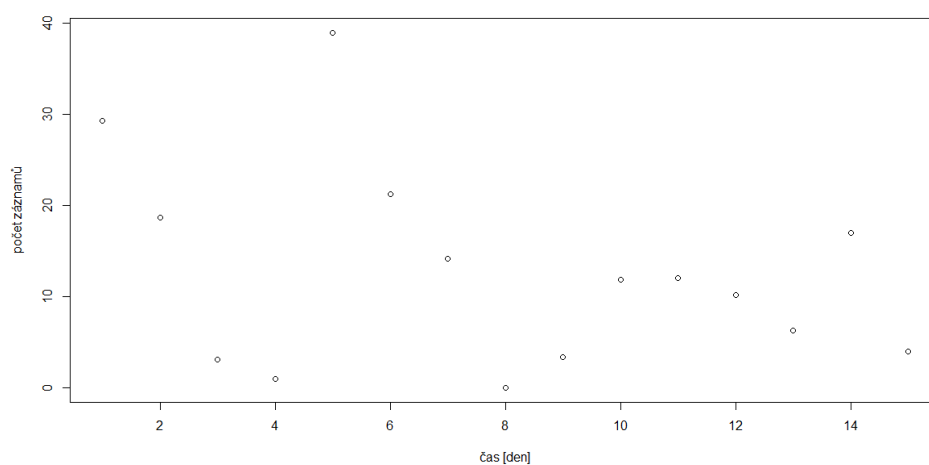
Graf 67. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 15.



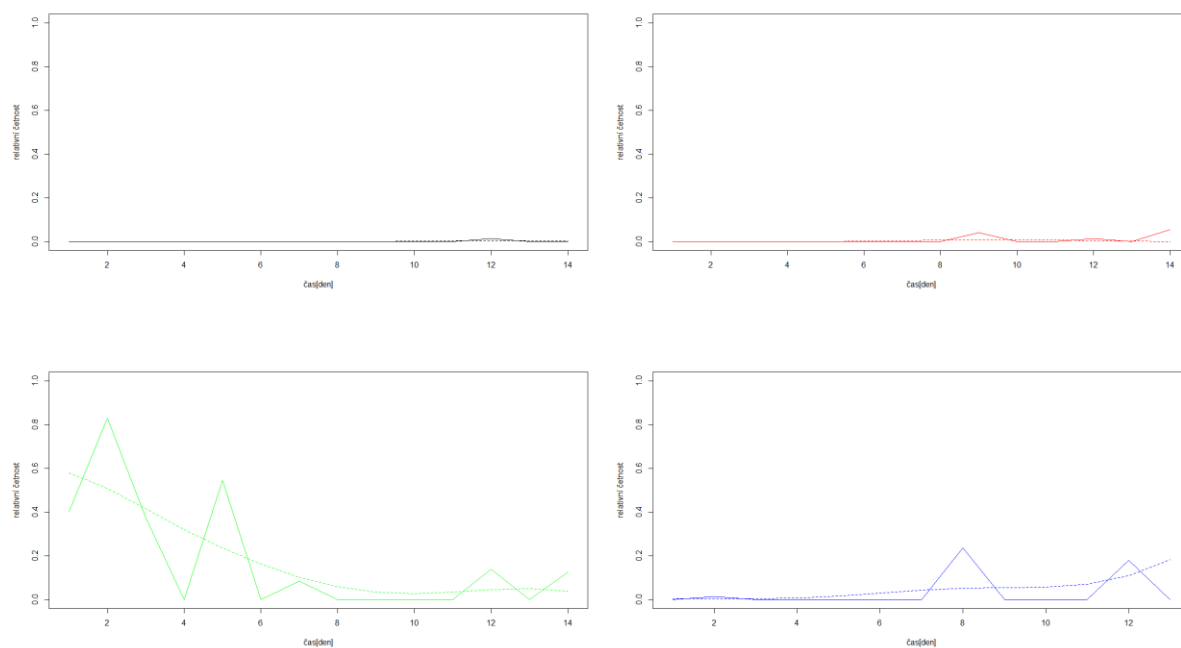
Graf 68. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 15.



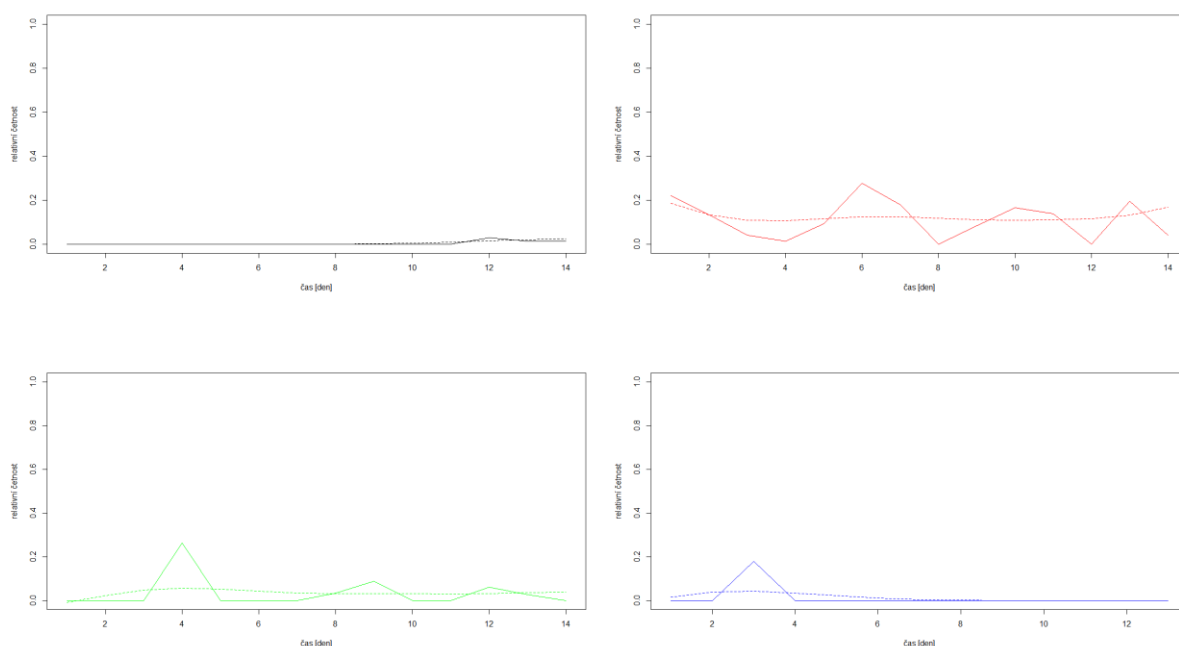
Graf 69. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 15.



Graf 70. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 15.



Graf 71. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 15. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 72. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 15. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchylku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založena na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů. U měřeného období č. 1, č. 2, č. 3, č. 7, č. 8 a č. 9 nebylo provedeno porovnání dat z CGM a kontrolních měření glukometrem, z důvodu nepřítomnosti hodnot kalibrace.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má nejčastěji zvýšené hodnoty glykemie v průběhu časového období od 18:00 do 24:00 a v období od 0:00 do 6:00. Nízké hodnoty glykemie se vyskytují nejvíce v období od 12:00 do 18:00. V ostatních časových intervalech je přítomnost hyperglykemie či hypoglykemie ojedinělá. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

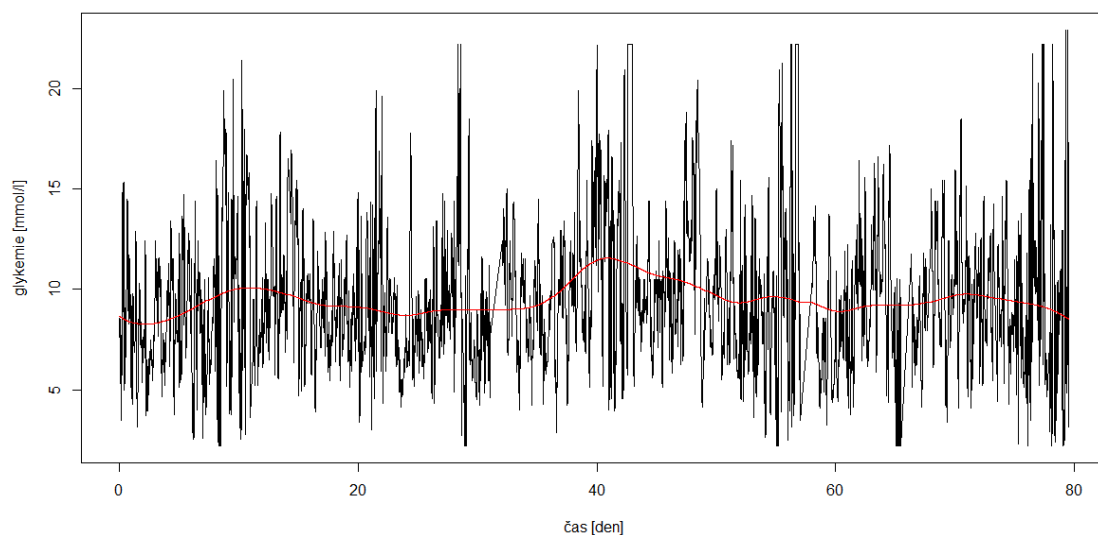
Výsledky zbylých patnácti období jsou totožné s patnáctým obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Časové období s vyšším výskytem hyperglykemií a hypoglykemií jsou stejná.

Respondent č. 11

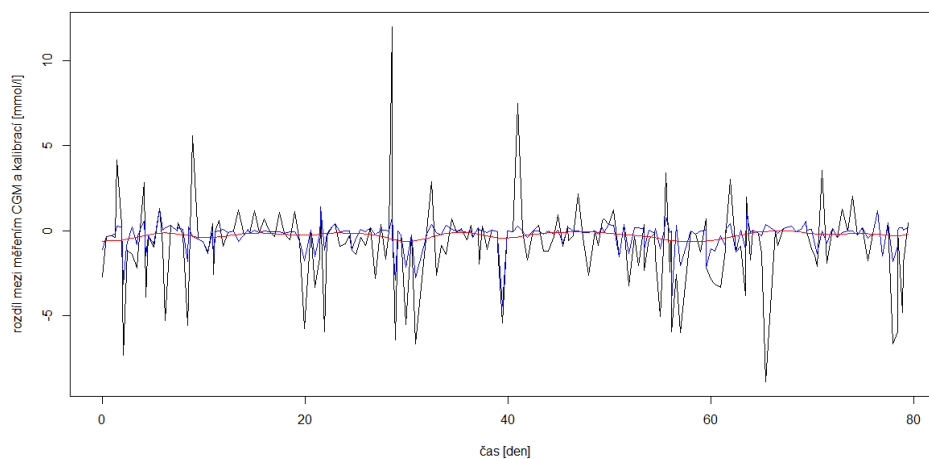
Data z CGM byly získány ve dvou měřených obdobích v průběhu jednoho roku. Odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c byl odebrán před zahájením prvního měřeného období a druhý vzorek byl odebrán po ukončení používání.

Tabulka 16. Respondent č. 11 – vstupní informace.

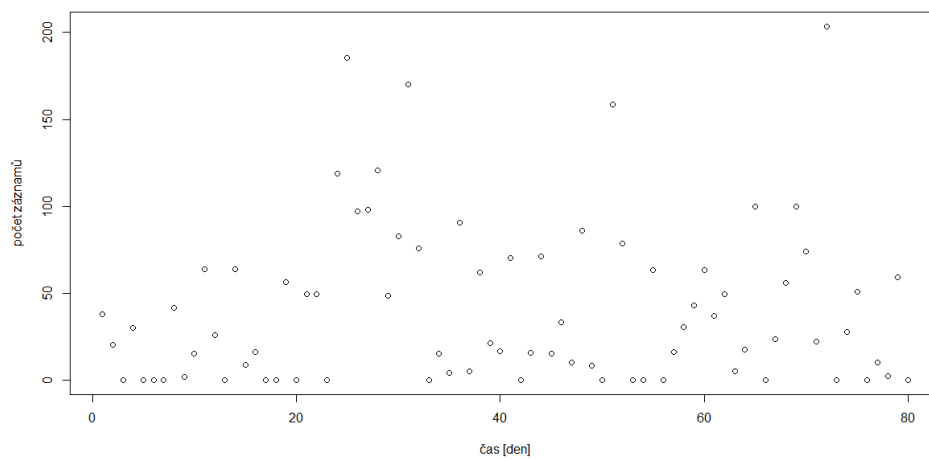
Glukózový senzor Enlite™	Měřené období	Hodnota HbA1c
č. 1	08. 01. 2013–28. 03. 2013	65 mmol/mol
č. 2	15. 11. 2013–21. 01. 2014	43 mmol/mol



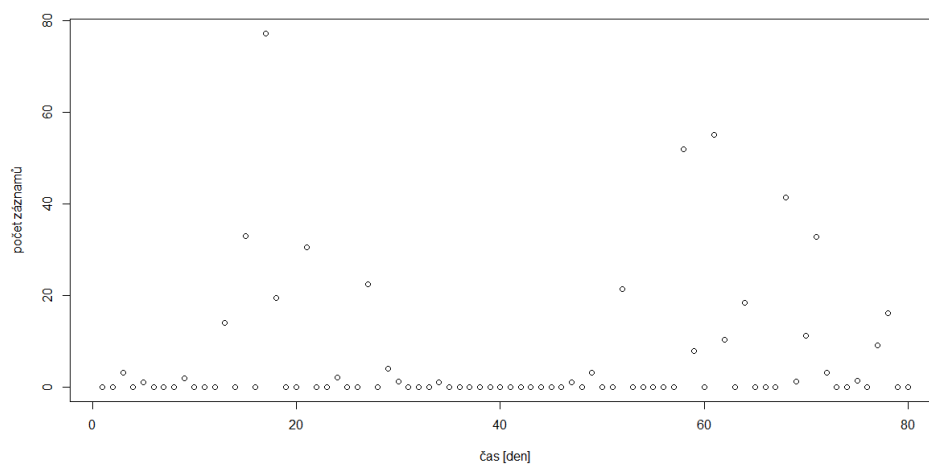
Graf 73. Průběh glykemie s vyhlazeným průběhem pro identifikaci stárnutí senzoru Enlite™ – měřené období č. 1.



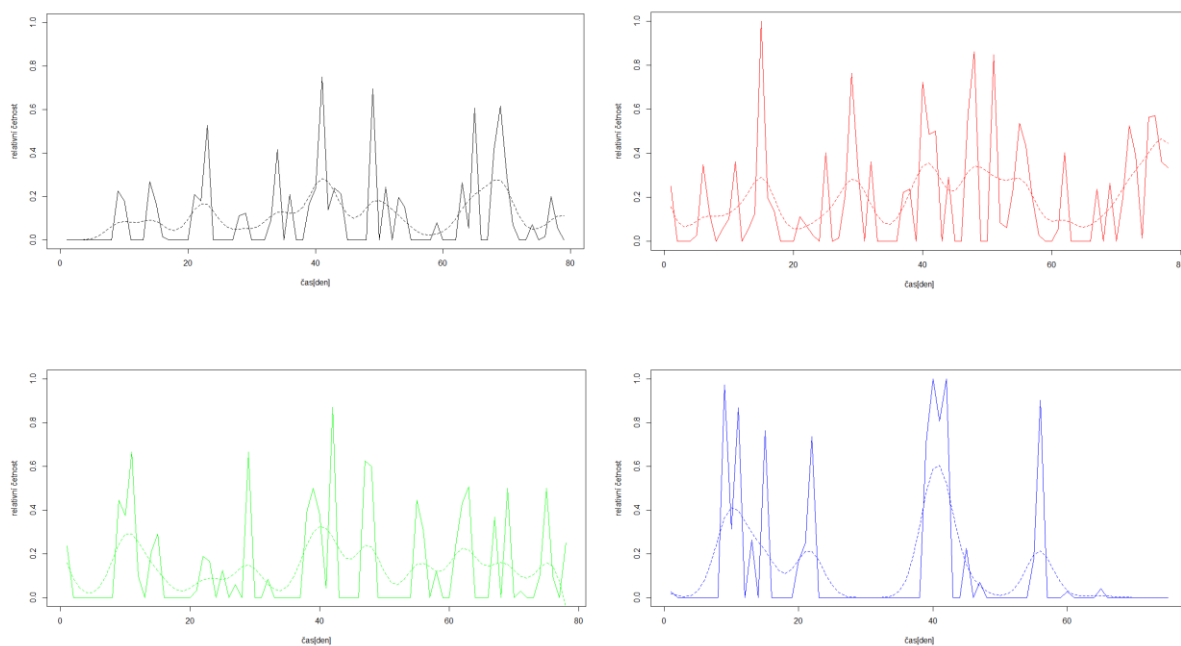
Graf 74. Porovnání výsledků odchylek měření mezi CGM a kalibrací – měřené období č. 1.



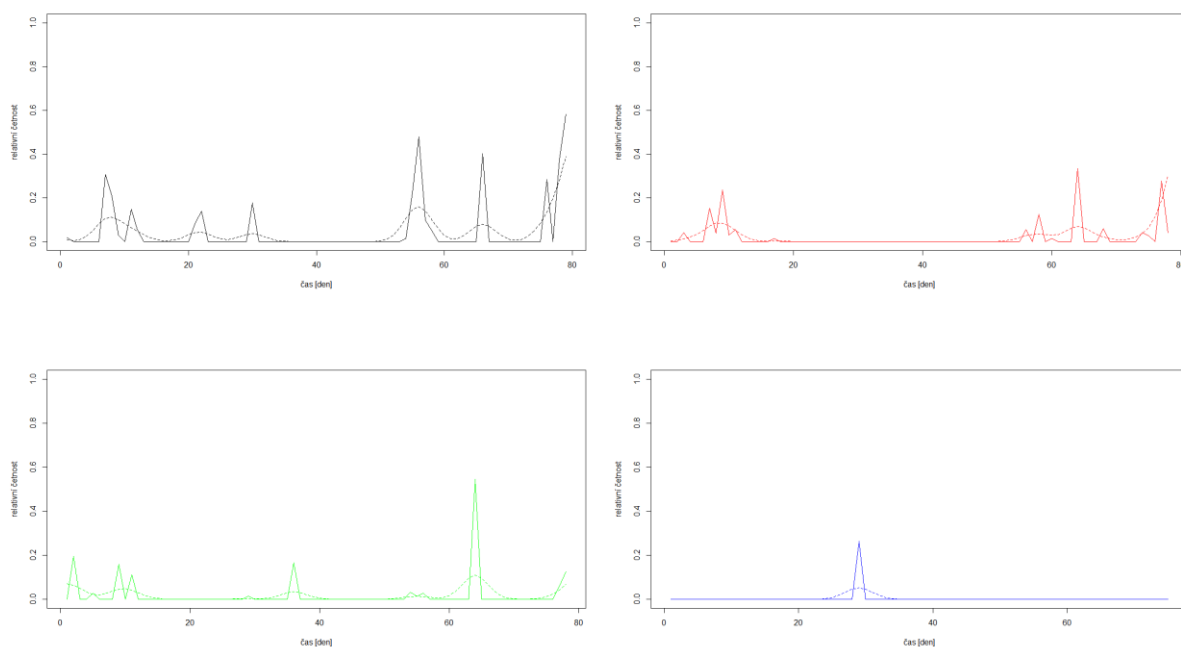
Graf 75. Výskyt hyperglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 76. Výskyt hypoglykemií v měřeném období č. 1.



Graf 77. Relativní četnosti výskytu hyperglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.



Graf 78. Relativní četnosti výskytu hypoglykemií v měřeném období č. 1. Vlevo nahoře období 6:00–12:00, vpravo nahoře období 12:00–18:00, vlevo dole období 18:00–24:00 a vpravo dole období 0:00–6:00.

Z výsledků vyhlazení průběhu glykemie, vyplývá, že průměrná hodnota krevní glykemie posunutá o systematickou výchylku naměřených hodnot neodpovídá a stárnutí senzoru se neprokázalo. Druhá varianta analýzy založená na porovnání kontrolních měření provedených glukometrem a měření CGM, kdy rozptyl rozdílů je nejmenší, rovněž neprokázal stárnutí senzoru. Posledním způsobem, který byl založen na porovnání kontrolních měření glukometrem a měření CGM, které má nejbližší hodnotu během následujících 20 minut, ani v tomto případě nebylo stárnutí senzoru prokázáno. Bylo zjištěno, že kontrolní měření s nejbližší hodnotou během 20 minut má menší odchylky než porovnání s kontrolním měřením na základě nejmenších rozptylů.

Z hodnocení průběhu hyperglykemie a hypoglykemie bylo zjištěno, že respondent má zvýšené hodnoty glykemie v průběhu celého dne. Nejmenší výskyt hyperglykemií je v období od 0:00 do 6:00. Naopak výskyt hypoglykemie je ve všech časových intervalech méně častý. Z laboratorních výsledků hodnot HbA1c lze usuzovat, že respondent byl schopen pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

Výsledky druhého období jsou totožné s prvním obdobím, data neprokazují stárnutí senzoru Enlite™ a neprojevují se zásadní rozdíly v trendech glykemie. Výskyt hyperglykemie je přítomný ve všech časových obdobích a výskyt hypoglykemie je ojedinělý.

6.1.3 Závěr praktické části A

Analýzou dat získaných z kontinuálního monitoringu krevní glykemie nebylo prokázáno stárnutí a nepřesné měření glukózového senzoru Enlite™, při používání senzoru po překročení jeho životnosti. Výsledky tohoto statistického zpracování jsou u všech respondentů totožné. Z tohoto důvodu lze výsledky brát pouze jako prvotní indikátor a pro další závěry je nutno provést podrobnější analýzu dat.

Vyhodnocením dat byly prokázány typické vzorce chování průběhu hypoglykemie a hyperglykemie během dne pro jednotlivé respondenty, které se v průběhu měřených období opakovaně vyskytovaly. Z těchto výsledků lze usuzovat, že pacient je schopen pozitivně ovlivnit chování glykemie a hodnotu laboratorních výsledků HbA1c, která má při dlouhodobém používání kontinuálního monitoringu krevní glykemie klesající trend.

6.2 Praktická část B – Statistické vyhodnocení a tvorba softwaru pro vyhodnocení přesnosti senzorů Enlite™

Cílem praktické části B bylo vytvořit nástroj pro statistickou analýzu naměřených hodnot glykemie, získaných pomocí dvou paralelně zavedených glukózových senzorů Enlite™ v průběhu tří časových období a vyhodnotit přesnost měření senzorů.

Statistické vyhodnocení se zakládá na testování hypotéz, analýze průměrných denních rozdílů hodnot glykemie získaných souběžným měřením dvou glukózových senzorů Enlite™ a přesnosti senzorů vyjádřené pomocí tzv. MARD (Mean Absolute Relative Difference)

Testování hypotéz

Statistická analýza zahrnuje porovnání dvou skupin měřených dat, získaných při kontinuálním monitoringu krevní glykemie. Na začátku testování hypotézy statistickými metodami bylo nutné zformulovat dvě hypotézy: nulovou hypotézu a alternativní hypotézu.

Stanovení *nulové hypotézy* „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období stejné.“ a *alternativní hypotéza* „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období různé.“

Poté, co byla nulová hypotéza zformulována, byla spočtena pravděpodobnost, která se nazývá *dosažená hladina významnosti* a značí se jako *p-hodnota* (*p-value*, *p-level*). Čím menší je *p-hodnota*, tím méně důvěryhodná je nulová hypotéza. Následně byla zvolena mezní hodnota α , která se nazývá *hladina významnosti* (*hladina signifikance*). Pokud je *p-hodnota* menší než *hladina významnosti*, zamítáme nulovou hypotézu. Je-li *p-hodnota* menší než zvolená *hladina významnosti* $\alpha = 0,05$, pak je výsledek statisticky významný. Je-li *p-hodnota* menší než *hladina významnosti* $\alpha = 0,01$, pak se jedná o vysokou statistickou významnost. Pokud je naopak *p-hodnota* větší než $\alpha = 0,05$, pak výsledek není statisticky významný. Test nulové hypotézy tedy spočívá v tom, zda *p-hodnota* překročí nebo nepřekročí zvolenou *hladinu významnosti*. Pro testování hypotézy byla zvolena *hladina významnosti* $\alpha = 0,05$ neboli 5% [4].

Analýza rozdílů hodnot CGM

Retrospektivní analýza hodnot glykemie získaných pomocí dvou paralelně zavedených CGM senzorů srovnávala údaje z glukózového senzoru označeného č. 1 s měřením glukózového senzoru označeného č. 2. Nejprve byly vypočteny průměrné denní rozdíly hodnot glykemie mezi měřením senzoru č. 1 a č. 2. Pro výpočet rozdílů hodnot glykemie byl použit následující vzorec:

Průměrný denní rozdíl hodnot glykemie z CGM

$$= \frac{|Glu_1^{CGM1} - Glu_1^{CGM2}| + |Glu_2^{CGM1} - Glu_2^{CGM2}| + \dots + |Glu_x^{CGM1} - Glu_x^{CGM2}|}{N}$$

Glu_1^{CGM1} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM č. 1 prvního měření

Glu_1^{CGM2} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM č. 2 prvního měření

Glu_2^{CGM1} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM č. 1 druhého měření

Glu_2^{CGM2} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM č. 2 druhého měření

Glu_x^{CGM1} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM č. 1 x-tého měření

Glu_x^{CGM2} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM č. 2 x-tého měření

N je počet měření

Následně byla provedena analýza měření, která srovnávala údaje z glukometru (kalibraci) s měřením CGM odečítaným jako průměr hodnot glykemie získaných po 5–20 minutách měření glukometrem. Tyto hodnoty CGM by měly lépe odrážet časovou souvislost koncentrací glukózy. Senzor Enlite™ ukazuje průměrné hodnoty glykemie v intervalech po 5 minutách. Pokud se hodnoty hladiny glukózy v krvi rychle mění, nemusí se shodovat s hodnotami v intersticiu, čímž mezi nimi vzniká časový posun, který může být až 20 minut. Tato chyba závisí nelineárně na změně koncentrace glukózy v krvi a je pozitivní (vyšší hodnoty), když koncentrace glukózy v krvi klesá. A naopak je negativní (nižší hodnoty), když koncentrace glukózy stoupá. [1, 3]

Pro výpočet rozdílu hodnot glykemie mezi glukometrem a CGM byl použit následující vzorec:

$$\begin{aligned} & \text{Rozdíl hodnot glykemie mezi glukometrem a CGM} \\ &= Glu^{ref} - \frac{(Glu^{CGM5'} + Glu^{CGM10'} + Glu^{CGM15'} + Glu^{CGM20'})}{N} \end{aligned}$$

Glu^{ref} je referenční koncentrace glukózy naměřená glukometrem

$Glu^{CGMx'}$ je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM s 5, 10, 15 nebo 20 minutovým zpožděním

N je počet měření

Rozdíly hodnot glykemie mezi glukometrem a CGM byly vypočteny pro senzor č. 1 a senzor č. 2 a poté byly hodnoty mezi sebou porovnány a vyhodnoceny. Výsledek porovnání je uveden v tabulce s výsledky jednotlivých měření.

Přesnost senzorů

Přesnost senzorů byla dále vyjádřena pomocí mean absolute relative difference, tzv. MARD. MARD je definován matematickým výpočtem, který vypočítá průměrný rozdíl hodnot mezi senzorem a referenčním měřením glukometru. Čím nižší je procento hodnoty MARD, tím je senzor považován za přesnější.

Dle České diabetologické společnosti se přesnost senzoru v závislosti na typu senzoru a času od jeho zavedení pohybuje typicky v hodnotách MARD 10–15%. Společnost Medtronic udává přesnost senzoru Enlite™ MARD = 13,6%.

Pro výpočet přesnosti měření CGM senzoru byl použit následující vzorec:

$$MARD = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N \frac{|Glu^{CGM} - Glu^{ref}|}{Glu^{ref}} * 100\%$$

i je číslo daného měření z N měření

N je počet měření

Glu^{CGM} je koncentrace glukózy naměřená pomocí CGM

Glu^{ref} je referenční koncentrace glukózy naměřená glukometrem [1].

6.2.1 Metodika a zpracování

Analýza měřené glykemie pomocí kontinuálního monitoringu probíhala na jediném respondentovi, který měl paralelně zaveden dva glukózové senzory Enlite™ po dobu několika dnů ve třech časových obdobích. Participace respondenta byla podmíněna jeho souhlasem.



Obrázek 23. Zavedení dvou senzorů Enlite™ do paže s následným přelepením tejpovací páskou.

Data z CGM byla získána od pacienta s diabetem 1. typu, který je léčen inzulínem aplikovaným pomocí inzulínové pumpy MiniMed Paradigm VEO 754, od února 2017 má k dispozici inzulínovou pumpu MiniMed 640G s funkcí SmartGuard®. Kalibrace senzoru byla prováděna periodicky 2–4krát denně.

Zařízení pro CGM je složeno z několika částí. První částí je senzor, v tomto případě senzor Enlite™ firmy Medtronic, který měří koncentraci glukózy a je zaveden do podkoží paže. Další částí je

transmitter, tj. vysílač, který bezdrátovou komunikací odesílá získaná data do přijímače. V tomto případě přijímačem je inzulinová pumpa a samostatný přístroj Guardian® Real-Time.

Přijímače Guardian® Real-Time a inzulinová pumpa Paradigm VEO 754 pracují s rozdílnými verzemi softwaru zařízení. Guardian® Real-Time využívá verzi 2.3A 1.1 OB a inzulinová pumpa Paradigm VEO 754 verzi 3.1E 1.1 OB. V uživatelském rozhraní u inzulinové pumpy MiniMed 640G není informace o verzi softwaru k dispozici.



Obrázek 24. Přijímač Guardian® Real-Time a vysílač.



Obrázek 25. Přijímač inzulinová pumpa Paradigm VEO 754 a vysílač.

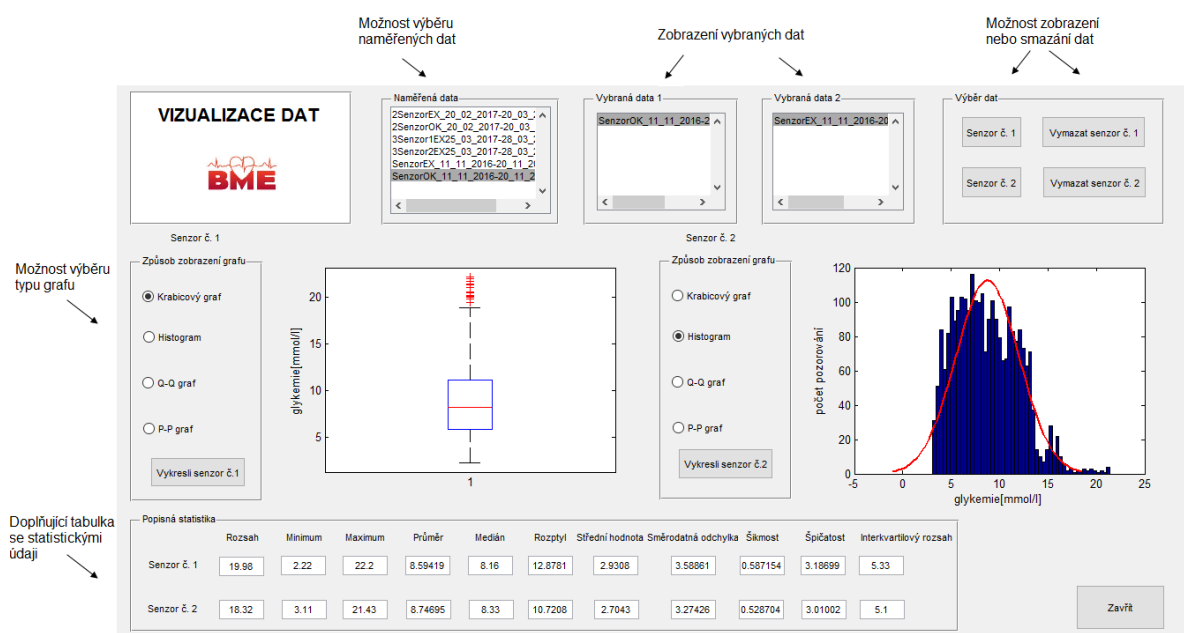


Obrázek 26. Rozdílné verze softwaru registračních přístrojů.

Naměřená data byla po ukončení měřeného období stažena pomocí CareLink™ USB do softwarové databáze CareLink™ Personal (<http://www.carelink.minimed.com>) a dále zpracována a využita pro statistické zpracování. K statistickému vyhodnocení dat a tvorbě softwaru bylo využito prostředí programu Matlab® verze R2014a polečnosti MathWorks® (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>).

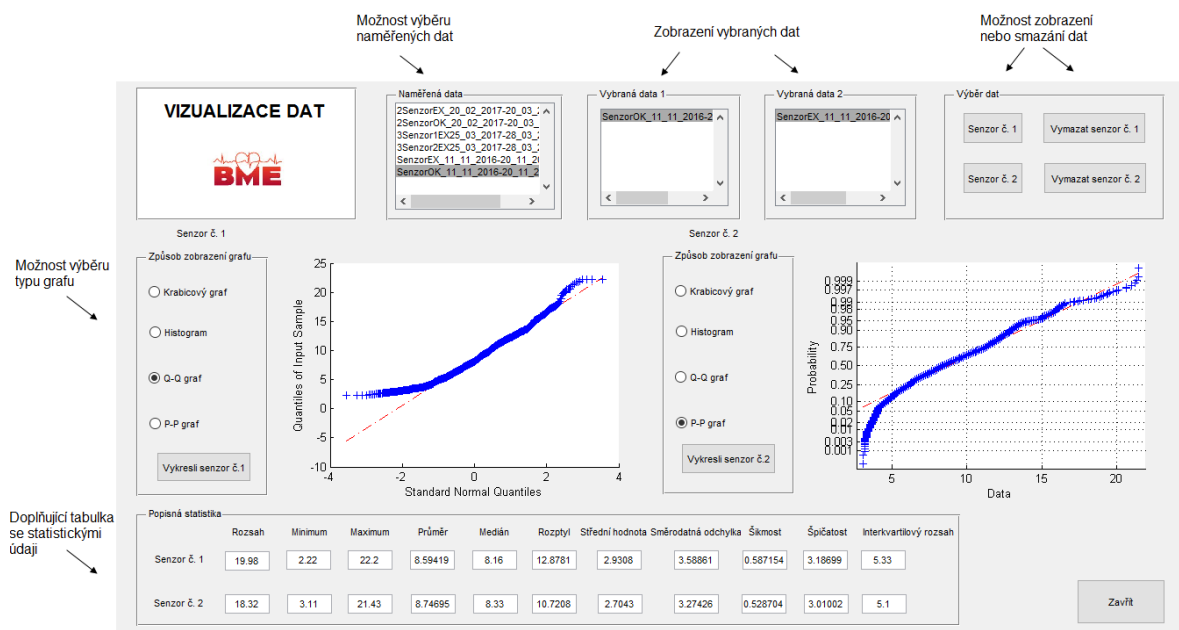
Software pro statistické vyhodnocení

Struktura softwaru byla rozdělena do dvou částí – vizualizace dat a statistické zpracování. První část – vizualizace dat umožňuje grafické zobrazení vybraných dat jednotlivých měřených období senzorů a obsahuje tabulku se základní popisnou statistikou.



Obrázek 27. Vizualizace dat s možností zobrazení krabicového grafu a histogramu.

Vybraná data lze graficky znázornit dle možnosti volby libovolného typu grafu a vzájemně je porovnat. Pro grafické znázornění je možné využít krabicového grafu⁴, histogramu⁵ proloženého křivkou znázorňující normální rozdělení, Q-Q grafu⁶ a P-P grafu⁷. Tabulka s popisnou statistikou obsahuje informace o rozsahu, minimu, maximu, průměru, mediánu, rozptylu, střední hodnotě, směrodatné odchylce, šikmosti, špičatosti a interkvartilovém rozsahu. Statistické údaje jsou zobrazeny pro senzor č. 1 a č. 2 vybraného měřeného období.



Obrázek 28. Vizualizace dat s možností zobrazení Q-Q grafu a P-P grafu.

Druhá část softwaru – statistické zpracování obsahuje testování dat na rovnost mediánů, normalitu dat a nezávislost dat. Data byla testována pomocí nulové hypotézy a výsledek testu byl následně uveden v příslušné tabulce s výsledky. V této části softwaru je k dispozici také možnost grafického znázornění dat dle výběru typu grafu. Získaná data lze zobrazit samostatně pro jednotlivé měření nebo pro srovnání dvou měřených období v jednom grafu či jednom grafickém okně.

K testování dat na rovnost mediánů byly použity testy – Mannův-Whitneyův test a Wilcoxonův párový test. V tabulce s výsledky testu je uvedena p-hodnota, a zda je hypotéza přijata nebo zamítnuta. Výsledek lze také znázornit pomocí krabicových grafů pro jednotlivé měřené glykemie.

Pro vyhodnocení normality dat byla data testována těmito testy – Andersonův-Darlingův test, Jarqueho-Berův test a Shapiro-Wilkův test. V softwarovém prostředí lze nastavit výběr vyhodnocení

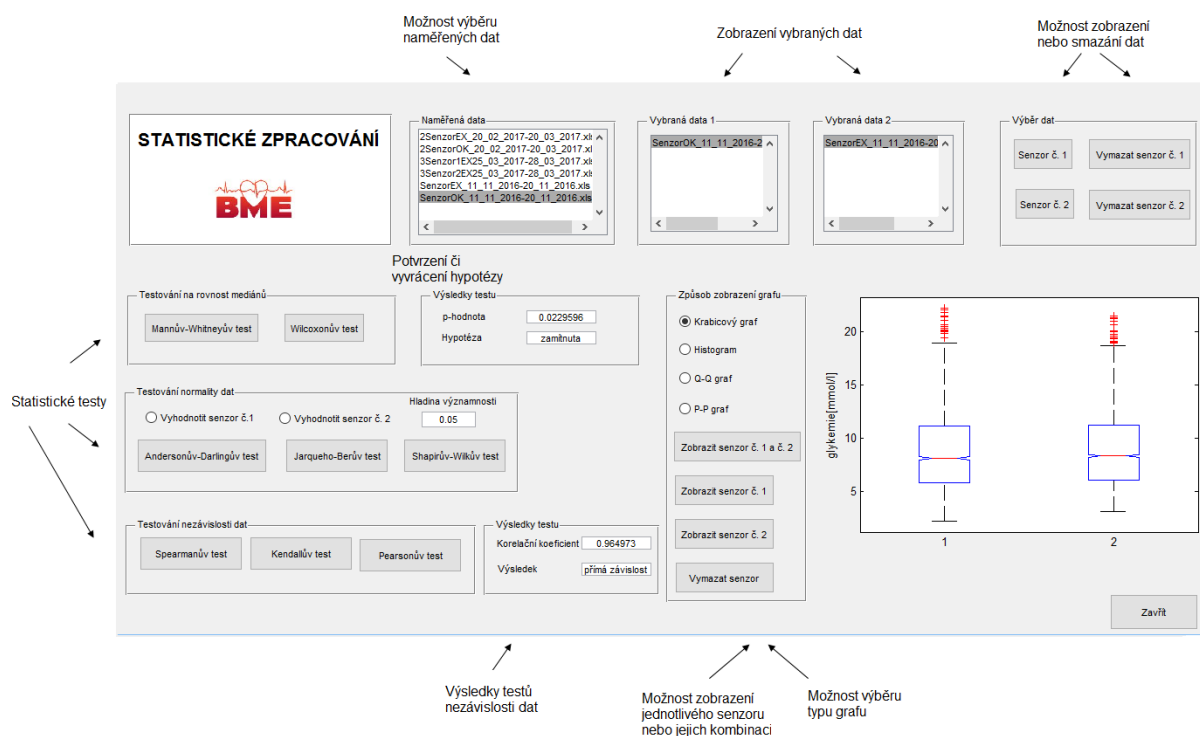
⁴ Krabicový graf (Box and Whisker Plot) – znázorňuje nejčastěji medián, kvartilové rozpětí, nejmenší a největší hodnoty, případně odlehle hodnoty. Obdélník vymezuje kvartily, jeho příčka medián. Tykadla sahají k nejmenšímu a největšímu pozorování [4].

⁵ Histogram – se používá ke znázornění rozdělení absolutních nebo relativních četností spojitého znaku [4].

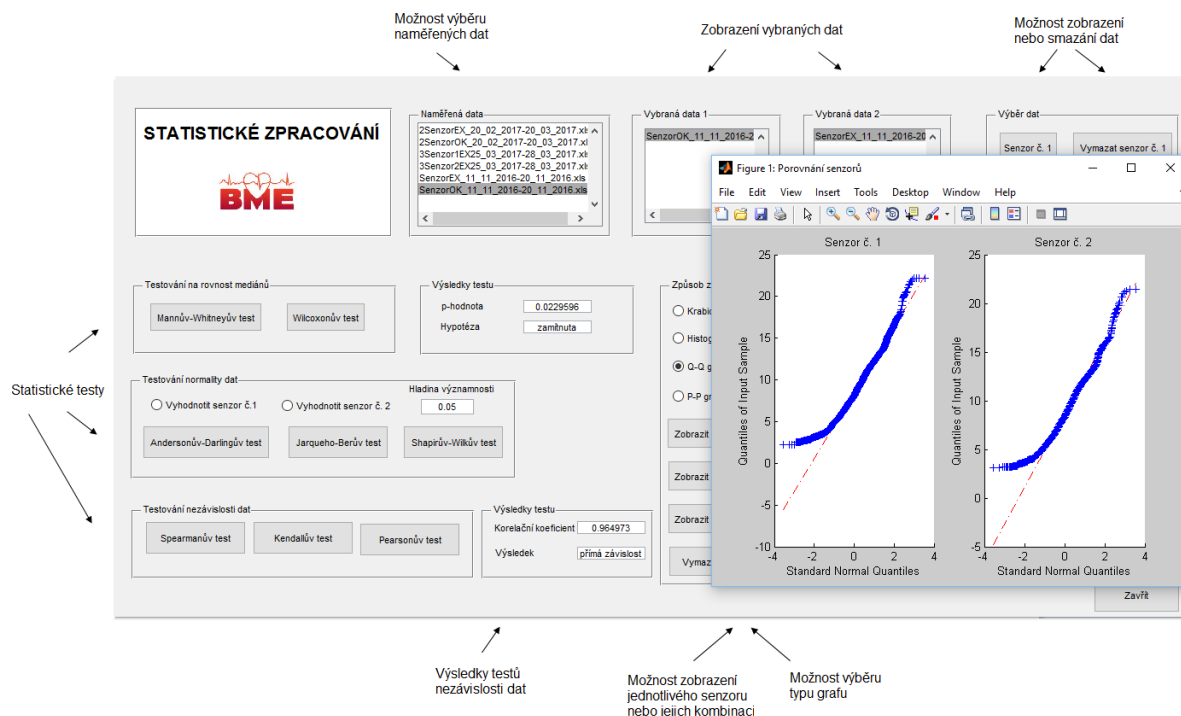
⁶ Q-Q graf (Quantile-Quantile Plot) – kvantilově-kvantilový graf je založen na porovnání kvantilů teoretického rozložení a naměřených kvantilů.

⁷ P-P graf (Probability-Probability Plot) – pravděpodobnostní graf vykresluje kumulativní rozdělení, porovnává se teoretický a pozorovaný kvantil.

dat pro senzor č. 1 nebo č. 2 a hladinu signifikance (0.01, 0.05 nebo 0.1). Výsledek testu je opět uveden v tabulce. Ke grafickému porovnání dat lze využít zobrazení grafu (histogram, Q-Q graf nebo P-P graf).



Obrázek 29. Statistické zpracování dat s možností zobrazení dvou měřených období v jednom grafu.



Obrázek 30. Statistické zpracování dat s možností zobrazení dvou měřených období v grafickém okně.

V poslední části softwaru byla testována nezávislost dat pomocí korelačních koeficientů – Pearsonův korelační koeficient, Spearmanův korelační koeficient a Kendallův korelační koeficient. Hodnota korelačního koeficientu a výsledek testu je uveden v tabulce s výsledky.

6.2.2 Výsledky praktické části B

Výsledky 1. měřené období

Senzor č. 1 měl při měření prošlou expirační dobu a senzor č. 2 měl vyhovující expiraci. Vysílač senzoru č. 1 komunikoval s inzulinovou pumpou, vysílač senzoru č. 2 komunikoval s přijímačem Guardian Real-Time. Měření probíhalo 10 dnů. Ukončení měření bylo přerušeno hlášením chybové hlášky „Chyba senzoru“ u senzoru č. 1 (exspirovaný senzor).

Tabulka 17. Výsledky 1. měřené období.

1. měřené období 11. 11. 2016–20. 11. 2016		
Senzor č. 1	šarže: D196P	expirace: 16. 10. 2016
Senzor č. 2	šarže: H126P	expirace: 08. 02. 2017
Datum	Průměrné denní rozdíly hodnot glykemie z CGM senzoru č. 1 a č. 2	
11. 11. 2016	1,52 mmol/l	
12. 11. 2016	1,51 mmol/l	
13. 11. 2016	0,47 mmol/l	
14. 11. 2016	0,30 mmol/l	
15. 11. 2016	0,39 mmol/l	
16. 11. 2016	0,30 mmol/l	
17. 11. 2016	0,38 mmol/l	
18. 11. 2016	0,44 mmol/l	
19. 11. 2016	0,22 mmol/l	
20. 11. 2016	0,26 mmol/l	
Průměrný rozdíl hodnot CGM během měřené období		0,58 mmol/l
Počet kalibrací glukometrem během měřené období		25 (100 %)
Počet kalibrací senzoru č. 1 s nejnižším rozdílem hodnoty glykemie kalibrace glukometru a průměrem hodnot glykemie z CGM v průběhu 20 minut oproti senzoru č. 2		9 (36 %)
Počet kalibrací senzoru č. 2 s nejnižším rozdílem hodnoty glykemie kalibrace glukometru a průměrem hodnot glykemie z CGM v průběhu 20 minut oproti senzoru č. 1		16 (64 %)
MARD senzor č. 1		14,53 %
MARD senzor č. 2		11,14 %

Z analýzy průměrných denních rozdílu hodnot glykemie vyplývá, že senzory měřily rozdílně a průměrný rozdíl hodnoty glykemie během měřené období byl 0,58 mmol/l.

Dle srovnání naměřených hodnot glykemie CGM a glukometru vyplývá, že senzor č. 2 měřil v porovnání se senzorem č. 1, přesněji. Tento výsledek potvrzují výsledky přesnosti měření CGM pomocí tzv. MARD z nichž vyplývá, že senzor č. 2 měřil přesněji než senzor č. 1.

Testování na rovnost mediánů

Na základě výsledků provedených testů byla *nulová hypotéza*: „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období stejné.“ *zamítnuta* a byla *přijata alternativní hypotéza*: „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období různé.“ Vypočítané p-hodnoty jsou uvedeny u výsledků v softwarovém prostředí.

Výsledky jsou znázorněny pomocí krabicových grafů pro jednotlivé měřené glykemie.

Testování normality dat

Testování probíhalo na základě potvrzení či zamítnutí nulové hypotézy. Testy byly vyhodnoceny zvlášť pro jednotlivé data vybraného senzoru č. 1 nebo č. 2. Hladina signifikance byla nastavena na 0,05. Na základě výsledku pro senzor č. 1 (exspirovaný senzor) a senzor č. 2 (dobrý senzor) byla u všech použitých testů nulová hypotéza zamítnuta. Vypočtené p-hodnoty jsou uvedeny u výsledků v softwarovém prostředí.

Ke grafickému zobrazení normality dat lze využít zobrazení grafu: histogram, Q-Q graf a P-P graf.

Testování nezávislosti dat

Hodnota korelačního koeficientu nabývá u použitých testů kladných hodnot, jedná se tedy o přímou závislost a můžeme říci, že obě měření zároveň rostou nebo obě zároveň klesají.

Výsledky 2. měřené období

Senzor č. 1 měl při měření vyhovující expiraci a senzor č. 2. měl prošlou expirační dobu. Vysílač senzoru č. 1 komunikoval s inzulínovou pumpou, vysílač senzoru č. 2 komunikoval s přijímačem Guardian Real-Time. Měření probíhalo 29 dnů. Ukončení měření bylo přerušeno hlášením chybové hlášky „Chyba senzoru“ u senzoru č. 2 (exspirovaný senzor).

Tabulka 18. Výsledky 2. měřeného období.

2. měřeného období 20. 02. 2017–20. 03. 2017		
Senzor č. 1	šarže: A147P	exspirace: 13. 07. 2017
Senzor č. 2	šarže: H126P	exspirace: 08. 02. 2017
Datum	Průměrné denní rozdíly hodnot glykemie z CGM senzoru č. 1 a č. 2	
20. 02. 2017	1,33 mmol/l	
21. 02. 2017	0,91 mmol/l	
22. 02. 2017	0,70 mmol/l	
23. 02. 2017	0,54 mmol/l	
24. 02. 2017	0,74 mmol/l	
25. 02. 2017	0,58 mmol/l	
26. 02. 2017	0,54 mmol/l	
27. 02. 2017	0,42 mmol/l	
28. 02. 2017	0,58 mmol/l	
01. 03. 2017	0,85 mmol/l	
02. 03. 2017	0,52 mmol/l	
03. 03. 2017	0,73 mmol/l	
04. 03. 2017	0,44 mmol/l	
05. 03. 2017	0,44 mmol/l	
06. 03. 2017	0,48 mmol/l	
07. 03. 2017	0,72 mmol/l	
08. 03. 2017	0,56 mmol/l	
09. 03. 2017	0,97 mmol/l	
10. 03. 2017	0,61 mmol/l	
11. 03. 2017	0,53 mmol/l	
12. 03. 2017	0,65 mmol/l	
13. 03. 2017	0,73 mmol/l	
14. 03. 2017	0,52 mmol/l	
15. 03. 2017	0,71 mmol/l	
16. 03. 2017	1,63 mmol/l	
17. 03. 2017	0,77 mmol/l	
18. 03. 2017	1,10 mmol/l	
19. 03. 2017	0,67 mmol/l	
20. 03. 2017	0,54 mmol/l	
Průměrný rozdíl hodnot CGM během měřeného období		0,71 mmol/l
Počet kalibrací glukometrem během měřeného období		67 (100 %)
Počet kalibrací senzoru č. 1 s nejnižším rozdílem hodnoty glykemie kalibrace glukometru a průměrem hodnot glykemie z CGM v průběhu 20 minut oproti senzoru č. 2		44 (65,7 %)
Počet kalibrací senzoru č. 2 s nejnižším rozdílem hodnoty glykemie kalibrace glukometru a průměrem hodnot glykemie z CGM v průběhu 20 minut oproti senzoru č. 1		23 (34,3 %)

MARD senzor č. 1	6,44 %
MARD senzor č. 2	7,65 %

Z analýzy průměrných denních rozdílů hodnot glykemie vyplývá, že senzory měřily rozdílně a průměrný rozdíl hodnoty glykemie během měřeného období byl 0,71 mmol/l.

Dle srovnání naměřených hodnot glykemie CGM a glukometru vyplývá, že senzor č. 2 měřil v porovnání se senzorem č. 1, přesněji. Tuto skutečnost také potvrzují výsledky přesnosti měření CGM pomocí tzv. MARD z nichž vyplývá, že senzor č. 2 měřil přesněji než senzor č. 1.

Testování na rovnost mediánů

Na základě výsledků provedených testů byla *nulová hypotéza*: „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období stejné.“ *přijata*. Vypočítané p-hodnoty jsou uvedeny u výsledků v softwarovém prostředí.

Výsledky jsou znázorněny pomocí krabicových grafů pro jednotlivé měřené glykemie.

Testování normality dat

Testování probíhalo na základě potvrzení či zamítnutí nulové hypotézy. Testy byly vyhodnoceny zvlášť pro jednotlivé data vybraného senzoru č. 1 nebo č. 2. Hladina signifikance byla nastavena na 0,05. Na základě výsledku pro senzor č. 1 (dobrý senzor) a senzor č. 2 (exspirovaný senzor) byla u všech použitých testů nulová hypotéza zamítnuta. Vypočtené p-hodnoty jsou uvedeny u výsledků v softwarovém prostředí.

Ke grafickému zobrazení normality dat lze využít zobrazení grafu: histogram, Q-Q graf a P-P graf.

Testování nezávislosti dat

Hodnota korelačního koeficientu nabývá u použitých testů kladných hodnot, jedná se tedy o přímou závislost a můžeme říci, že obě měření zároveň rostou nebo obě zároveň klesají.

Výsledky 3. měřeného období

Senzor č. 1 a č. 2. měl při měření prošlou expirační dobu. Jednalo se však o senzory, které měly stejnou výrobní šarži a stejnou expirační dobu. Vysílač senzoru č. 1 komunikoval s přijímačem Guardian Real-Time, vysílač senzoru č. 2 komunikoval s inzulinovou pumpou. Měření probíhalo pouze 4 dny a to z důvodu hlášení chybové hlášky „Chyba senzoru“ u senzoru č. 1, následně měření muselo být přerušeno.

Tabulka 19. Výsledky 3. měřeného období.

3. měřené období 25. 03. 2017–28. 03. 2017		
Senzor č. 1	šarže: D196P	expirace: 16. 10. 2016
Senzor č. 2	šarže: D196P	expirace: 16. 10. 2016
Datum	Průměrné denní rozdíly hodnot glykemie z CGM senzoru č. 1 a č. 2	
25. 03. 2017	1,96 mmol/l	
26. 03. 2017	1,45 mmol/l	
27. 03. 2017	0,67 mmol/l	
28. 03. 2017	1,02 mmol/l	
Průměrný rozdíl hodnot CGM během měřeného období		1,28 mmol/l
Počet kalibrací glukometrem během měřeného období		10 (100 %)
Počet kalibrací senzoru č. 1 s nejnižším rozdílem hodnoty glykemie kalibrace glukometru a průměrem hodnot glykemie z CGM v průběhu 20 minut oproti senzoru č. 2		4 (40 %)
Počet kalibrací senzoru č. 2 s nejnižším rozdílem hodnoty glykemie kalibrace glukometru a průměrem hodnot glykemie z CGM v průběhu 20 minut oproti senzoru č. 1		6 (60 %)
MARD senzor č. 1		21,28 %
MARD senzor č. 2		14,29 %

Z analýzy průměrných denních rozdílů hodnot glykemie vyplývá, že senzory měřily rozdílně, i když měly stejnou výrobní šarži a expiraci a předpokládalo se, že by měly měřit stejně. Průměrný rozdíl hodnoty glykemie během měřeného období byl 1,28 mmol/l.

Dle srovnání naměřených hodnot glykemie CGM a glukometru vyplývá, že senzor č. 2 měřil v porovnání se senzorem č. 1, přesněji.

Z výsledků přesnosti měření CGM pomocí tzv. MARD vyplývá, že senzor č. 2 měřil přesněji než senzor č. 1.

Testování na rovnost mediánů

Na základě výsledků provedených testů byla *nulová hypotéza*: „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období stejné.“ *zamítnuta* a byla *přijata alternativní hypotéza*: „Hodnoty glykemie měřené prvním senzorem, v průběhu daného období, jsou v porovnání s druhým senzorem v témže období různé.“ Vypočítané p-hodnoty jsou uvedeny u výsledků v softwarovém prostředí.

Výsledky jsou znázorněny pomocí krabicových grafů pro jednotlivé měřené glykemie.

Testování normality dat

Testování probíhalo na základě potvrzení či zamítnutí nulové hypotézy. Testy byly vyhodnoceny zvlášť pro jednotlivé data vybraného senzoru č. 1 nebo č. 2. Hladina signifikance byla nastavena na 0,05. Na základě výsledku pro senzor č. 1 (expirovaný senzor) a senzor č. 2 (expirovaný

senzor) byla u všech použitých testů nulová hypotéza zamítnuta. Vypočtené p-hodnoty jsou uvedeny u výsledků v softwarovém prostředí.

Ke grafickému zobrazení normality dat lze využít zobrazení grafu: histogram, Q-Q graf a P-P graf.

Testování nezávislosti dat

Hodnota korelačního koeficientu nabývá u použitých testů kladných hodnot, jedná se tedy o přímou závislost a můžeme říci, že obě měření zároveň rostou nebo obě zároveň klesají.

6.2.3 Závěr praktické části B

Na základě výsledků analýzy dat získaných z kontinuálního monitoringu krevní glykemie bylo prokázáno rozdílné měření glukózového senzoru Enlite™ v porovnání s druhým glukózovým senzorem Enlite™, přičemž senzory byly zavedeny paralelně a snímaly hodnoty glykemie ve stejném časovém okamžiku.

Rozdílné průměrné denní hodnoty glykemie však neprokázaly trend stárnutí senzoru, při jeho používání po překročení jeho životnosti, tj. 6 dnů.

Dále bylo prokázáno, že senzory Enlite™, které byly použity až po uplynutí doby použitelnosti měřili dle MARD s větší nepřesností než senzory, které měli dobrou dobu použitelnosti.

Závěr

Technologie v diabetologii mohou přinést mnohá zlepšení v oblasti léčby onemocnění diabetes mellitus. V dnešní době víme, že s ohledem na budoucí prognózu diabetika je nutné dosáhnout cílové hodnoty HbA1c, ale je také potřeba snížit glykemickou variabilitu. V rámci technologického vývoje elektroniky dochází k miniaturizaci zařízení a objevují se nové způsoby měření. Jsou vyvíjeny nové senzory, které jsou navrhovány tak, aby umožňovaly neinvazivní snímání daných veličin a současně byl zajištěn kvalitní signál, aby mohlo měření probíhat kontinuálně. Základem toho, aby jakákoliv nová technologie přinesla co nejvíce pozitivních výsledků je vždy nutná kvalitní edukace nejen samotného diabetika ale také lékařů a zdravotních sester v diabetologických ordinacích.

Kontinuální monitorace koncentrace glukózy je z hlediska bezpečnosti pro diabetika neocenitelná. CGM systém zobrazuje nejen aktuální hodnotu koncentrace glukózy, ale i trend, kterým se glykemie vyvíjí, tedy jestli glykemie má klesající, stoupající nebo stabilní vývoj. Lze nastavit i hranice alarmu pro hypoglykemie nebo hyperglykemie, které včas upozorní diabetika na danou situaci.

Cíle, které byly stanoveny pro tuto práci v zadání, jsem se snažila naplnit tak, aby se práce stala přínosem pro retrospektivní analýzu záznamu CGM dat. Vzhledem k rozsáhlosti problematiky daného tématu, se rozsah práce zaměřoval na nejpodstatnější části, a to zejména na technologii kontinuální monitorace koncentrace glukózy, stanovení přesnosti měření CGM, využití propojení inzulínové pumpy a kontinuálního monitoringu krevní glykemie, tzv. SAP technologii, statistické vyhodnocení dat z CGM, laboratorních hodnot HbA1c a tvorbu softwarového nástroje.

Analýzou dat získaných z kontinuálního monitoringu krevní glykemie nebylo prokázáno stárnutí a nepřesné měření glukózového senzoru Enlite™, při používání senzoru po překročení jeho životnosti. Výsledky statistického zpracování byly u všech respondentů totožné. Z tohoto důvodu lze výsledky brát pouze jako prvotní indikátor a pro další závěry je nutno provést podrobnější analýzu dat.

Dále při vyhodnocení dat byly prokázány typické vzorce chování průběhu hypoglykemie a hyperglykemie během dne u jednotlivých respondentů. Z těchto výsledků lze usuzovat, že pacient je schopen pozitivně ovlivnit chování glykemie a hodnotu laboratorních výsledků HbA1c, která má při dlouhodobém a opakovaném používání kontinuálního monitoringu krevní glykemie klesající trend.

Na základě výsledků analýzy dat získaných z kontinuálního monitoringu krevní glykemie, pomocí vytvořeného softwarového nástroje, bylo prokázáno rozdílné měření glukózového senzoru Enlite™ v porovnání s druhým glukózovým senzorem Enlite™, přičemž senzory byly zavedeny paralelně a snímaly hodnoty glykemie ve stejném časovém okamžiku.

Dále bylo prokázáno, že senzory Enlite™, které byly použity až po uplynutí doby použitelnosti měřili dle MARD s větší nepřesností než senzory, které měli dobrou dobu použitelnosti.

Cílem diplomové práce bylo seznámit čtenáře s technologií kontinuální monitorace koncentrace glukózy a jejím využitím v léčbě onemocnění diabetes mellitus. CGM zajišťuje nejlepší kompenzaci diabetu. Výhodou metody je celodenní kontrola aktuální hodnoty glykemie a možnost sledování trendů růstu glykemie mezi jídly, v noci a méně vpichů ve srovnání s použitím glukometru. Kombinace

inzulinové pumpy a využití kontinuální monitorace vede u motivovaných a edukovaných diabetiků k redukci denní spotřeby inzulínu, k omezení počtu hypoglykemií a hyperglykemií, ke zvládnutí fenoménu svítání či k redukci tělesné hmotnosti. Dobrou kompenzací diabetu dochází ke zpomalení rozvoje komplikací a zdravotní stav diabetika se zlepšuje. Kontinuální monitoring koncentrace glukózy se v dnešní době stává základním předpokladem pro moderní léčbu diabetu.

Seznam literatury

1. ŠTECHOVÁ, Kateřina. *Technologie v diabetologii*. Praha: Maxdorf, 2016. Jessenius. ISBN 978-80-7345-479-1.
2. CHLUP, Rudolf. Moderní technologie a způsob jejich využívání pro optimalizaci léčby diabetu 1. i 2. typu v praxi. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2014, 28(2), 72-79 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2014/02/09.pdf>
3. JIRKOVSKÁ, Alexandra. Současné možnosti kontinuální monitorace glykémie u pacientů s diabetem. *Remedia* [online]. 2009, (2) [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Soucasne-moznosti-kontinualni-monitorace-glykemie-u-pacientu-s-diabetem/6-F-Ax.magarticle.aspx>
4. ZVÁROVÁ, Jana. *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. 2. vydání. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-1931-6.
5. ŠTECHOVÁ, Kateřina. Moderní technika v léčbě diabetu - aktuální novinky. *Interní medicína* [online]. 2017, 19(1), 23-27 [cit. 2017-04-06]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2017/01/06.pdf>
6. JIRKOVSKÁ, Alexandra. *Jak (si) kontrolovat a zvládat diabetes: Manuál pro edukaci diabetiků*. 1. Praha: Mladá fronta, 2014. ISBN 978-80-204-3246-9.
7. Kontinuální monitorace glukózy - úvod. *Dětská diabetologie* [online]. Praha: Obermannová, 2014 [cit. 2017-04-06]. Dostupné z: <http://www.detskydiabetes.cz/kontinualni-monitorace-glykemie>
8. CHLUP, Rudolf. Monitoring glykemického stavu - základní kámen kontroly kompenzace diabetu v ordinaci PL. *Medicína pro praxi* [online]. 2008, 5(10), 362-366 [cit. 2017-04-07]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/10/04.pdf>
9. VADDIRAJU, Santhisagar. Technologies for Continuous Glucose Monitoring: Current Problems and Future Promises. *Journal of Diabetes Science and Technology* [online]. © Diabetes Technology Society, 2010, 4(6), 1540-1562 [cit. 2017-04-07]. Dostupné z: <http://jdst.org/November2010/PDF/Articles/VOL-4-6-ORG23-VADDIRAJU.pdf>
10. GEBEL BERG, Erika. Anatomy of a CGM Sensor. *Diabetes forecast* [online]. 2014 [cit. 2017-04-07]. Dostupné z: <http://www.diabetesforecast.org/2014/05-may/anatomy-of-a-cgm-sensor.html>
11. RUŠAVÝ, Zdeněk. *Technologie v diabetologii*. 1. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-689-2.
12. FERRI, Stefano. Review of Glucose Oxidases and Glucose Dehydrogenases: A Bird's Eye View of Glucose Sensing Enzymes. *Journal of Diabetes Science and Technology* [online]. 2011, 5(5), 1068-1076 [cit. 2017-04-07]. Dostupné z: <http://www.jdst.org/September2011/PDF/Articles/VOL-5-5-SYM6-FERRI.pdf>
13. KOŽNAROVÁ, Radomíra. Kontinuální monitorování glykemií. *Edukafarm: medinews* [online]. , 20-21 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/30/monitorovani.pdf>
14. PETERSON, K. Invazivní a neinvazivní metody kontinuálního monitorování koncentrace glukózy. *Laboratorní technologie* [online]. 2009, (2), 12-17 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <http://www.bulletinfons.cz/22009/lab02.pdf>
15. KOŽNAROVÁ, Radomíra. Novinky v monitoraci glykémie. *Remedia* [online]. 2012, 22(1), 72-76 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Novinky-v-monitoraci-glykemie/6-F-1dX.magarticle.aspx>

16. Systém MiniMed 640G pro kontinuální monitorování glukózy (CGM). *Medtronic: For People with Diabetes* [online]. 2016 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <https://www.medtronic-diabetes.cz/informace-o-produktech/index.html/enlite-sensor>
17. Enlite Glucose Sensors (5 per box). *Diabetes Depot* [online]. 2016 [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <https://www.diabetesdepot.org/diabetes/enlite-glucose-sensor.html>
18. TRANSMITTERS. *Medtronic: Minimed eShop* [online]. [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: https://shop.medtronic-diabetes.nl/view/category/nl_product_b2c/Transmitters
19. Guardian Connect. *Medtronic* [online]. [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <https://guardianconnect.medtronic-diabetes.cz/o-cgm>
20. Zákaznická podpora: Kontinuální monitorování glukózy (CGM) a senzory. *Medtronic: For People with Diabetes* [online]. [cit. 2017-04-08]. Dostupné z: <https://www.medtronic-diabetes.cz/pomoc-podpora/senzory>
21. Inzulínová Pumpa MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard®. *Medtronic: For People with Diabetes* [online]. [cit. 2017-04-09]. Dostupné z: <https://www.medtronic-diabetes.cz/system-minimed/system-minimed-640g-inzulinoва-pumpa>
22. Dexcom G4 Platinum. *Dexcom continuous glucose monitoring* [online]. [cit. 2017-04-09]. Dostupné z: <https://store.dexcom.com/departments/Dexcom%20G4%20Platinum>
23. Continuous Glucose Monitoring. *Animas part of the OneTouch family* [online]. [cit. 2017-04-09]. Dostupné z: <https://www.animascorp.co.uk/insulin-pumps/continuous-glucose-monitoring>
24. Kontinuální monitorace. *Aimport.cz eshop* [online]. [cit. 2017-04-09]. Dostupné z: <http://eshop.aimport.cz/g13/kontinuální-monitorace>
25. Seznamte se se systémem kontinuálního monitorování glykémie (CGM) pomocí aplikace Dexcom G5® Mobile. *Dexcom continuous glucose monitoring* [online]. [cit. 2017-04-09]. Dostupné z: <https://www.dexcom.com/cs-CZ>
26. Medtronic. *Začínáme se systémem MiniMed 640G: Chytře na zlepšení kontroly*. 1. Praha: Medtronic Czechia, 2015.
27. KOŽNAROVÁ, Radomíra. Dávkováče inzulínu a inzulínové pumpy. *Remedia* [online]. 2006, 16(2), 186-191 [cit. 2017-04-13]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Zdravotnicke-prostredky/Davkovace-inzulinu-a-inzulinove-pumpy/8-1u-eH.magarticle.aspx>
28. FOGT, Eric. Development and evaluation of a glucose analyzer for a glucose controlled insulin infusion system (Biostator). *Clinical chemistry* [online]. 1978, 24(8), 1366-1372 [cit. 2017-04-13]. Dostupné z: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/24/8/1366.full.pdf>
29. PELIKÁNOVÁ, Tereza. *Praktická diabetologie*. 4.roz.vyd. Praha: Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.
30. Glykovaný hemoglobin. *MTE* [online]. Brno: MTE, 2015 [cit. 2017-04-13]. Dostupné z: <http://www.mte.cz/vse-o-diabetes/lecba-diabetes/glykovany-hemoglobin>

Přílohy

Praktická část – A

```
dt.convert <- function(d, t) {
  pos <- strptime(paste(d, t), format="%d.%m.%Y %H:%M:%S")
  return(pos)
}
gluk <- read.csv("C:/Users/Martina/Desktop/Statisticke zpracovani DP-KRACIK/CSV - DATA/FK_senzor1.csv",
  skip=6, header=FALSE, sep=";", col.names=c("datum", "cas", "glukoza", "kalibrace"))
gluk = gluk[!is.na(gluk$glukoza), ]
gcas <- apply(gluk[, c('datum', 'cas')], 1, function(x) dt.convert(x['datum'], x['cas'])) # konverze casu
gmin <- as.numeric(lapply(gcas, function(d) difftime(d, gcas[[1]], units='mins')) # cas v minutach od prvnio mereni

# vynechani mereni s neplatnym casem
tok = !is.na(gmin)
gluk = gluk[tok, ]
gmin = gmin[tok]
gden <- gmin/(24*60)

hyper.mez = 13 # zde nastavit mez pro hyperglykemie
hypo.mez = 3.9 # zde nastavit mez pro hypoglykemie

# prubeh glykemie
plot(gden, gluk$glukoza, xlab="čas [den]", ylab="glykemie [mmol/l]", type='l', main="Průběh glykemie")
mereni.den <- tapply(gluk$glukoza, gluk$datum, length) # pocet mereni za den

# pocet zaznamenaych hyperglykemie (prepocteno na 12*24 mereni za den)
hyper.den <- tapply(gluk$glukoza>hyper.mez, gluk$datum, sum) # pocet mereni s hyperglykemie
phyper.den <- hyper.den/mereni.den*288 # pocet mereni s hyperglykemie prepocteno na 288 mereni
plot(phyper.den, xlab="čas [den]", ylab="počet záznamů", main="výskyt hyperglykemie v měřeném období")

# pocet zaznamenaych hypoglykemie (prepocteno na 12*24 mereni za den)
hypo.den <- tapply(gluk$glukoza<hypo.mez, gluk$datum, sum) # pocet mereni s hypoglykemie
phypo.den <- hypo.den/mereni.den*288 # pocet mereni s hypoglykemie prepocteno na 288 mereni
plot(phypo.den, xlab="čas [den]", ylab="počet záznamů", main="výskyt hypoglykemie v měřeném období")

##### Predzpracovani casove rady #####
# starnuti senzoru 1.varianta
# vyhlazeni casove rady
library(kernsmooth)
gridsize = length(gluk$glukoza)
bw = 5*12*60 # sirka casoveho okna v minutach
lp = locpoly(x=gmin, y=gluk$glukoza, bandwidth = bw, gridsize = gridsize)
smgluk = lp$y # vyhlazeny prubeh hladiny glykemie

plot(gden, gluk$glukoza, type='l', xlab="čas [den]", ylab="glykemie [mmol/l]") # prubeh glykemie
lines(gden, smgluk, col='red') # vyhlazeny prubeh glykemie

##### Porovnani s kalibraci #####
# starnuti senzoru 2.varianta
tkal = which(!is.na(gluk$kalibrace)) # casy kontrolnich mereni
wmin=function(v, m) {z=which.min(abs(v-m)); v[z]-m}
maxi = nrow(gluk)
if (length(tkal)>0) {
  tshifts = seq(0, 5)
  tsds = sapply(tshifts, function(t) sd(gluk$glukoza[min(tkal+t, maxi)]-gluk$kalibrace[tkal]))
  # posunuti, pri kterem je rozptyl rozdilu posunuteho mereni senzorem a kontrolniho mereni glukometrem nejmensi
  tshift = tshifts[which.min(tsds)]
  # nejmensi rozdil posunuteho mereni senzorem a kontrolniho mereni glukometrem
  gdiff=gluk$glukoza[tkal+tshift]-gluk$kalibrace[tkal]
  # nejmensi rozdily mereni senzorem se zpozdenim 0-20 minut a kontrolniho mereni glukometrem
  gmindiff=sapply(tkal, function(t) wmin(gluk$glukoza[(t):min((t+4), maxi)], gluk$kalibrace[t]))
  plot(gden[tkal], gdiff, xlab="čas [den]", ylab="rozdíl mezi měřením CGM a kalibrací [mmol/l]", type='l',
    main="odchylky měření CGM od kalibrace glukometrem")
  # graf odchylek mereni senzorem a kontrolniho mereni (posunuti podle nejmensich rozptylu)
  lines(gden[tkal], gmindiff, type='l', col='blue')
  # graf odchylek mereni senzorem a kontrolniho mereni (nejblizsi hodnota behem 20 minut)
  lpgmindiff = locpoly(x=gden[tkal], y=gmindiff, bandwidth = 2, gridsize = length(tkal))
  lines(lpgmindiff$x, lpgmindiff$y, col='red') # vyhlazeny prubeh odchylek (nejblizsi hodnota behem 20 minut)
}
```



```

# ##### Hyperglykemie podle casu #####
hodina=sapply(gcas, function(x) as.numeric(format(x, "%H")))
datum = sapply(gcas, as.Date)

# 1. vyber
vyber1 = hodina>=6 & hodina<12
gluk1 = gluk[vyber1,]
datum1 = datum[vyber1]
mereni1 <- tapply(gluk1$glukoza, datum1, length) # denni pocet mereni ve zvolenem case
hyper1 <- tapply(gluk1$glukoza>hyper.mez, datum1, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hyperglykemií
phyper1 <- hyper1/mereni1 # relativni cetnost poctu mereni s hyperglykemií
dnu1 <- length(mereni1)
hyp1lp <- locpoly(x=seq(dnu1), y=phyper1, bandwidth = 2, gridsize = dnu1)
plot(phyper1, xlab="čas[den]", ylab="relativní četnost", ylim=c(0,1), type='l', main='Hyperglykemie podle časového období')
lines(hyp1lp, lty=2, col='black')

# 2. vyber
vyber2= hodina>=12 & hodina<18
gluk2= gluk[vyber2,]
datum2 = datum[vyber2]
mereni2 <- tapply(gluk2$glukoza, datum2, length) # denni pocet ve zvolenem case
hyper2 <- tapply(gluk2$glukoza>hyper.mez, datum2, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hyperglykemií
dnu2 <- length(mereni2)
phyper2 <- hyper2/mereni2 # relativni cetnost poctu mereni s hyperglykemií
hyp2lp <- locpoly(x=seq(dnu2), y=phyper2, bandwidth = 2, gridsize = dnu2)
lines(phyper2, col='red')
lines(hyp2lp, lty=2, col='red')

# 3. vyber
vyber3 = hodina>=18 & hodina<24
gluk3 = gluk[vyber3,]
datum3 = datum[vyber3]
mereni3 <- tapply(gluk3$glukoza, datum3, length) # denni pocet mereni ve zvolenem case
hyper3 <- tapply(gluk3$glukoza>hyper.mez, datum3, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hyperglykemií
phyper3 <- hyper3/mereni3 # relativni cetnost poctu mereni s hyperglykemií
dnu3 <- length(mereni3)
hyp3lp <- locpoly(x=seq(dnu3), y=phyper3, bandwidth = 2, gridsize = dnu3)
lines(phyper3, col='green')
lines(hyp3lp, lty=2, col='green')

# 4. vyber
vyber4 = hodina>=0 & hodina<6
gluk4 = gluk[vyber4,]
datum4 = datum[vyber4]
mereni4 <- tapply(gluk4$glukoza, datum4, length) # denni pocet mereni ve zvolenem case
hyper4 <- tapply(gluk4$glukoza>hyper.mez, datum4, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hyperglykemií
phyper4 <- hyper4/mereni4 # relativni cetnost poctu mereni s hyperglykemií
dnu4 <- length(mereni4)
hyp4lp <- locpoly(x=seq(dnu4), y=phyper4, bandwidth = 2, gridsize = dnu4)
lines(phyper4, col='blue')
lines(hyp4lp, lty=2, col='blue')

# ##### Hypoglykemie podle casu #####
hodina=sapply(gcas, function(x) as.numeric(format(x, "%H")))
datum = sapply(gcas, as.Date)

# 1. vyber
vyber1 = hodina>=6 & hodina<12
gluk1 = gluk[vyber1,]
datum1 = datum[vyber1]
mereni1 <- tapply(gluk1$glukoza, datum1, length) # denni pocet mereni ve zvolenem case
hypo1 <- tapply(gluk1$glukoza<hypo.mez, datum1, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hypoglykemií
phypo1 <- hypo1/mereni1 # relativni cetnost poctu mereni s hypoglykemií
dnu1 <- length(mereni1)
hyp1lp <- locpoly(x=seq(dnu1), y=phypo1, bandwidth = 2, gridsize = dnu1)
plot(phypo1, xlab="čas [den]", ylab="relativní četnost", ylim=c(0,1), type='l', main='Hypoglykemie podle časového období')
lines(hyp1lp, lty=2, col='black')

# 2. vyber
vyber2= hodina>=12 & hodina<18
gluk2= gluk[vyber2,]
datum2 = datum[vyber2]
mereni2 <- tapply(gluk2$glukoza, datum2, length) # denni pocet ve zvolenem case
hypo2 <- tapply(gluk2$glukoza<hypo.mez, datum2, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hypoglykemií
dnu2 <- length(mereni2)
phypo2 <- hypo2/mereni2 # relativni cetnost poctu mereni s hypoglykemií
hyp2lp <- locpoly(x=seq(dnu2), y=phypo2, bandwidth = 2, gridsize = dnu2)
lines(phypo2, col='red')
lines(hyp2lp, lty=2, col='red')

```

```

# 3. vyber
vyber3 = hodina>=18 & hodina<24
gluk3 = gluk[vyber3,]
datum3 = datum[vyber3]
mereni3 <- tapply(gluk3$glukoza, datum3, length) # denni pocet mereni ve zvolenem case
hypo3 <- tapply(gluk3$glukoza<hypo.mez, datum3, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hypoglykemií
phypo3 <- hypo3/mereni3 # relativni cetnost poctu mereni s hypoglykemií
dnu3 <- length(mereni3)
hyp3lp <- locpoly(x=seq(dnu3), y=phypo3, bandwidth = 2, gridsize = dnu3)
lines(phypo3, col='green')
lines(hyp3lp, lty=2, col='green')

# 4. vyber
vyber4 = hodina>=0 & hodina<6
gluk4 = gluk[vyber4,]
datum4 = datum[vyber4]
mereni4 <- tapply(gluk4$glukoza, datum4, length) # denni pocet mereni ve zvolenem case
hypo4 <- tapply(gluk4$glukoza<hypo.mez, datum4, sum) # denni pocet mereni ve zvolenem case s hypoglykemií
phypo4 <- hypo4/mereni4 # relativni cetnost poctu mereni s hypoglykemií
dnu4 <- length(mereni4)
hyp4lp <- locpoly(x=seq(dnu4), y=phypo4, bandwidth = 2, gridsize = dnu4)
lines(phypo4, col='blue')
lines(hyp4lp, lty=2, col='blue')

```

Praktická část – B

Diagram hlavního panelu

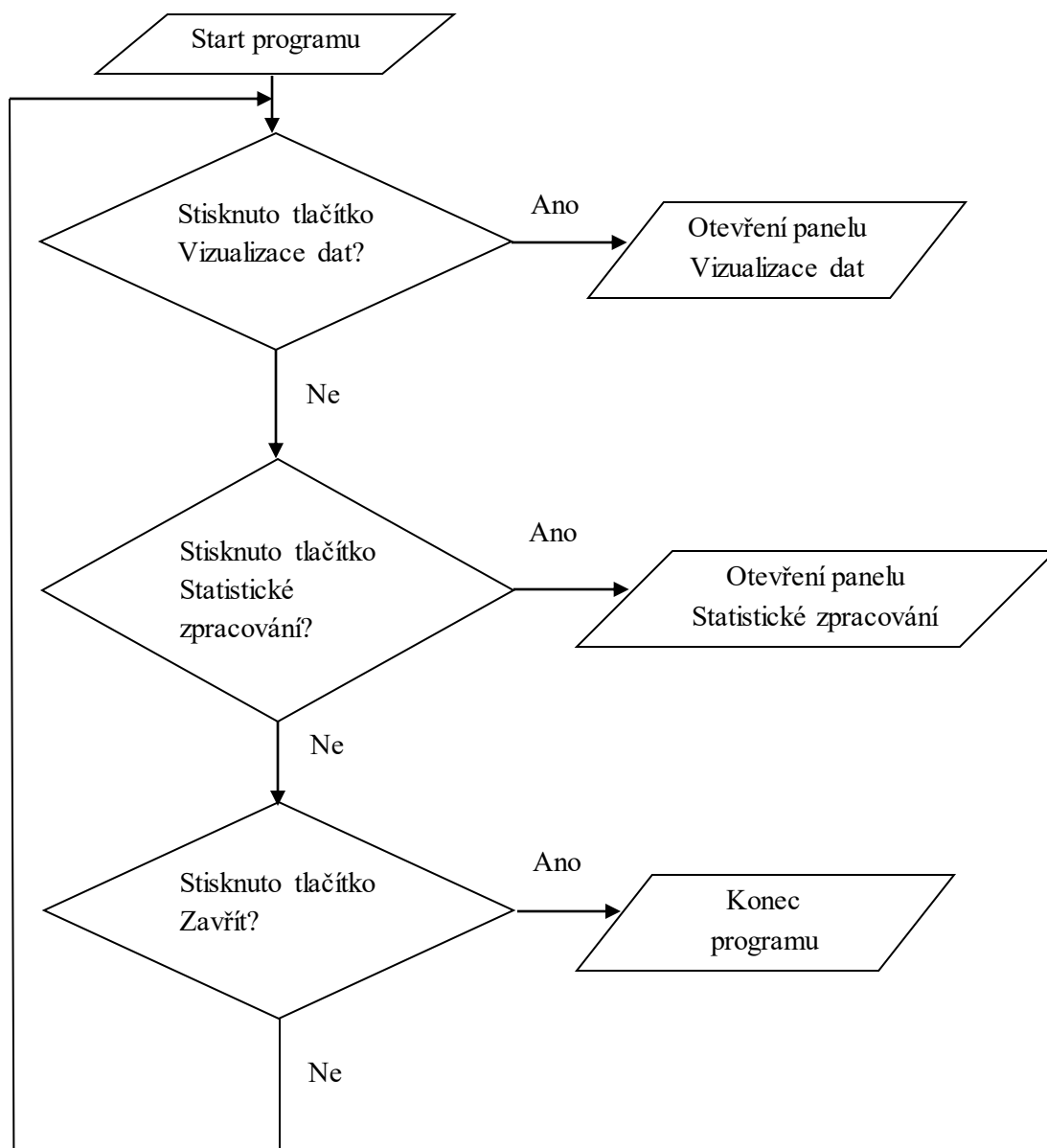


Diagram panelu Vizualizace dat

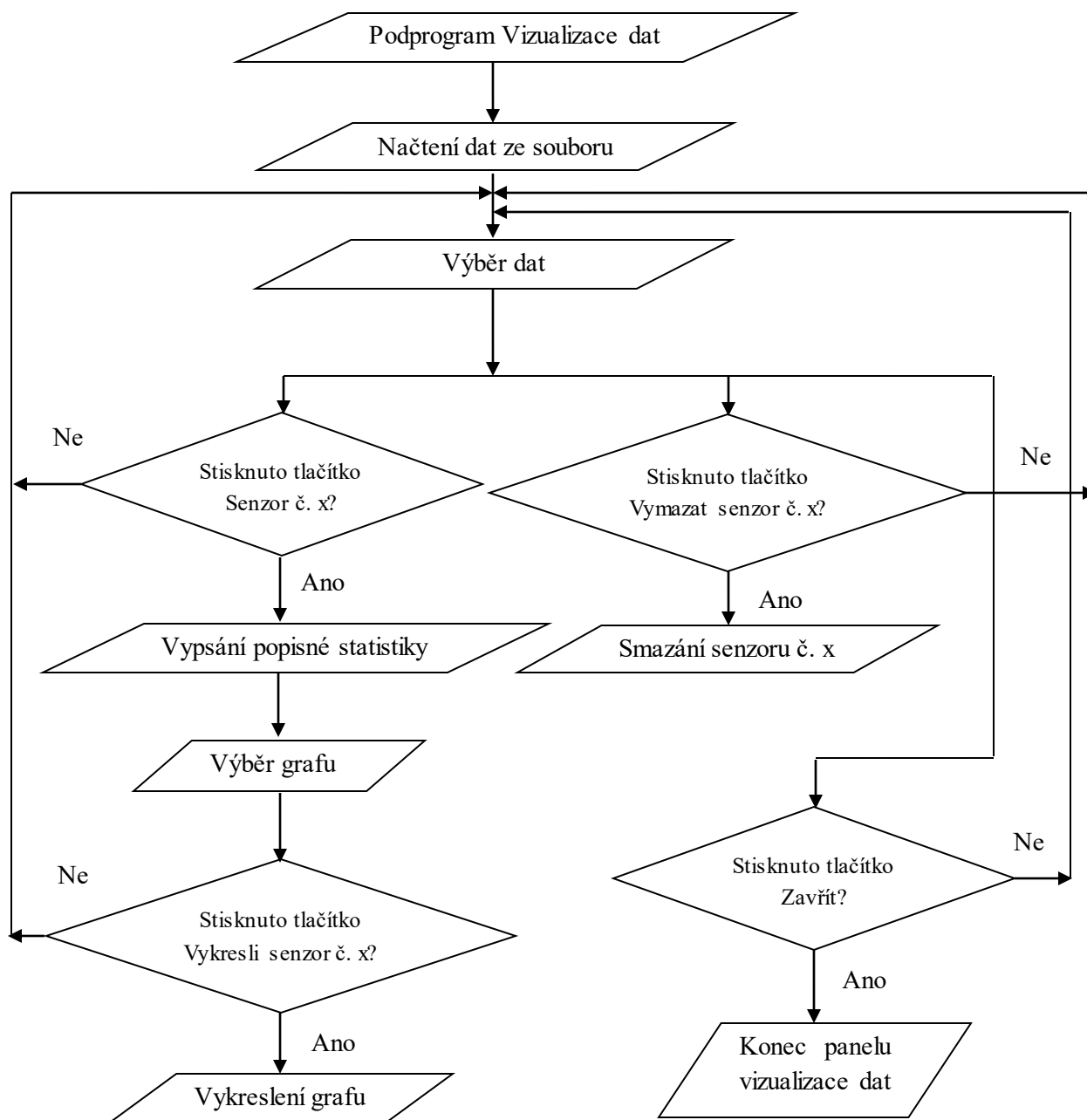


Diagram panelu Statistické zpracování

